

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 853318 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 853318

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C 59/88

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date 29.08.1985

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 29.08.1985

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.03.1986

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

31.08.1984 CS PV6586-84

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •SPOFA Spojene podniku pro zdravotnickou, Husinecka 11a, Praha Czechoslovakia, TOWN UNKNOWN, CEHOSLOVACIA, (CS)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Kuchar, Miroslav, Czechoslovakia, CEHOSLOVACIA, (CS)

2 •Brunova, Bohumila, Czechoslovakia, CEHOSLOVACIA, (CS)

3 •Grimova, Jaroslava, Czechoslovakia, CEHOSLOVACIA, (CS)

4 •Maturova, Eva, Czechoslovakia, CEHOSLOVACIA, (CS)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

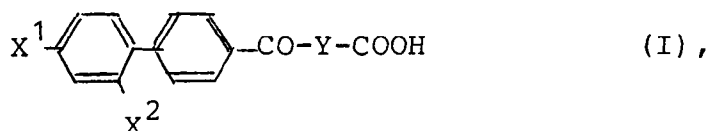
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Omega-(2',4'-dihalobifenyyli) oksoalkaanihapot ja menetelmä niiden valmistamiseksi.

Omega-(2',4'-dihalobifenyyli) oxoalkansyror och förfarande för framställning av dem.

Omega-(2',4'-dihalobifenyyli)oksoalkaanihapot ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Keksintö kohdistuu omega-(2',4'-dihalobifenyyli)oksoalkaanihappoihin, joilla on kaava I



jossa X^1 ja X^2 ovat kumpikin fluori- tai klooriatomeja ja Y on bivalenttinen $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH})_3-$ tai $-(\text{CH}_2)_3-$ ketju, ja menetelmään niiden valmistamiseksi.

Tiettyjen 4-aryyli-4-okso-butaanihappojen tunnetaan omaavan tulehdusvastaisia ominaisuuksia (BE-patentti no 772804), mm. 4-bifenyyli-4-okso-butaanihapolla on kliinistä käyttöä käsiteltäessä reumaattisia sairauksia. Samalla tavalla myöskin 4-bifenyyli-4-okso-2-metylibutaanihapon monohalogeenijohdannaisilla (CH-patentti no 628014) on lyhytkestoinen tulehdusvastainen aktiivisuus.

Viime aikoina on yllättäen havaittu, että ulomman aromaattisen renkaan substituiminen kloori- tai fluoriatomilla kahdessa asemassa, mahdollisesti samalla modifioimalla alifaattista ketjua, joka yhdistää okso- ja karboksyyli-ryhmän, aikaansaa - myrkyllisyyden oleellisesti lisääntymättä - tulehdusvastaisen vaikutuksen huomattavaa pitenemistä:

vaikutus kestää tällöin yli 24 tuntia. Huomattavasti pidentynyt tulehdusvastainen vaikutus havaittiin erityisesti 4-(2',4'-difluoribifenyyli)-2,4-oksobutaani- ja 4-(2',4'-klooribifenyyli)-2-metyyli-4-oksobutaanihapolla.

Tulehdusvastaista aktiivisuutta ja lyhytaikaista myrkyllisyyttä koskevien kokeiden tulokset on annettu kahdelle tyyppilliselle keksinnön mukaiselle yhdisteelle seuraavassa taulukossa. Tutkitut yhdisteet, molemmille käytettiin standardikoemenetelmiä, osoittivat huomattavia tulehdusvastaisia vaikutuksia, jotka kestivät,

annostasolla 10-20 mg/kg p.o., yli 24 tai jopa 48 tuntia. Vertailun vuoksi on esitetty myöskin vastaavat tulokset fenbufenille ja 4-(4'-fluoribifenylyyli)-2-metyyli-4-oksobutaanihakonille: näillä kahdella vertailuyhdisteellä oli jonkinverran pidentynyt tulehdusvastainen vaikutus ainoastaan annosteltuna 100 mg/kg p.o., ja niiden vaikutus kesti lyhyemmän ajan kuin keksinnön mukaisten testattujen yhdisteiden annosteltuna huomattavasti pienempinä annoksina.

Taulukko

Akuutin toksisuuden (LD_{50}) ja tulehdusvastainen aktiivisuuden arviointi karrageenin-ödeeman (CE)^a ja Freund-adjuvans-ödeeman (FA)^b estovaikutuksena.

Yhdiste ^x x ¹ , x ²	LD_{50} mg/kg	Annos p.o.	CE estyminen ^c % jälkeen			Annos mg/kg p.o.	FA estyminen ^c % jälkeen	
			1h	24h	48h		1h	24h
I (F,F)	450	25	27	54	58	10	37	38
		100	35	73	58	25	40	46
						100	45	55
II (Cl,Cl)	500	25	30	61	42	25	56	32
		100	44	66	45	50	53	46
Ir (F,H)	500	25	16 ⁿ	21	-	10	37	31
		100	33	34	-	20	42	39
IIr (fenbufen)	600	25	40	14 ⁿ	-	10	27	8 ⁿ
		100	46	38	0	25	31	9 ⁿ
						100	54	7 ⁿ

a- käytetty koemenetelmä: Winter J., Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 111 (1962) 544, yksinkertaiset oraaliset annokset taulukon mukaisesti, ödeeman koko arvioitu 1h, 24h ja 48h annostuksen jälkeen,

b- käytetty koemenetelmä: Horáková Z. ja Grimová J., Českosl. Fysiol. 17 (1968) 137, annostus kuten yllä (ks. a), arviointi 1h ja 24h annostuksen jälkeen,

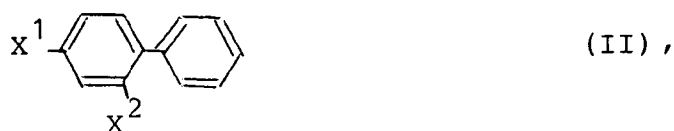
c - taulukoidut arvot - paitsi indeksillä n merkityt -
ovat tilastollisesti merkittäviä ($p \leq 0,05$),

x - yleinen kaava I, Y on $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ketju, hakemuksen yhdisteet
I ja II (vastaavasti esimerkit 1 ja 2)
vertailuyhdisteet Ir ja IIR (fenbufen).

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan saattaa terapeuttisiin annosmuotoihin, jotka sisältävät aktiivisen aineen sekoitettuna neste-mäiseen ja/tai kiinteään fysiologisesti inaktiiviseen farmaseuttisissa valmisteissa tavanomaiseen apuaineeseen.

Täsmällinen annostus riippuu kunkin tapauksen luonteesta ja sairau-den laadusta, mutta yleisesti annostus voidaan johtaa taulukoi-duista voimakkuuden arvoista: yleisesti ottaen, oraaliset annok-set, jotka ovat saman suuruisia kuin mainituilla vertailuyhdisteil-lä, tai jopa pienempiä, aikaansaavat verrattavan terapeuttisen vai-kutuksen, joka kestää oleellisesti kauemmin.

Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan edullisesti rea-goittamalla kaavan II mukainen 2,4-dihalobifenyyli



jossa kaavassa X^1 :llä ja X^2 :lla on sama merkitys kuin kaavassa I, yleisen kaavan III mukaisen karboksyylihydroanhydridin kanssa,



jossa kaavassa Y:llä on sama merkitys kuin kaavassa I, inertissä orgaanisessa liuottimessa, edullisesti 1,2-dikloorietaanissa, nitro-metaanissa tai rikkihiilessä Friedel-Crafts-tyyppisen katalyytin, kuten vedettömän alumiinikloridin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan $0-50^\circ\text{C}$:n lämpötilassa, edullisesti $10-20^\circ\text{C}$:ssa.

Valmistuksessa tarvittavat lähtöaineet ovat tunnettuja yhdisteitä,

jotka ovat valmistettavissa alan kirjallisuudessa kuvatuin menetelmin.

Menetelmän erityispiirteitä on kuvattu edelleen seuraavilla ei-rajoittavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1

4-(2,4-difluoribifenylyyli)-2-metyyli-4-oksobutaanihappo

Vedetön alumiinikloridi (33,2 g, 0,25 mol) ja metyyliisukkiinihappoanhydridi (21,6 g, 0,188 mol) liuotetaan 1,2-dikloorietaaniin (190 ml). Liuos jäädytetään 15°C:een ja käsitellään sekoittaen ja jäädyttäen samassa liuottimessa (50 ml) olevalla 2,4-difluoribifenyyliliuoksella (47,5 g, 0,25 mol) sellaisella nopeudella, että reaktioseoksen lämpötila ei nouse yli 20°C. Seosta sekoitetaan vielä 3 tuntia 20°C:ssa ja yksi tunti 40-45°C:ssa, jäädytetään 20°C:een ja kaadetaan hitaasti samalla sekoittaen jään (500 g) ja konsentroidun suolahapon (250 ml) seokseen. Saostuma kerätään suodattimelle ja suodoksen orgaaninen kerros erotetaan ja pestään 5-prosenttisellä natriumhydroksidin vesiliuoksella (4 x 100 ml). Alkaliset uutteen yhdistetään ja edellä saatu saostuma liuotetaan uutteisiiin. Näin saatu jokseenkin samaa liuos suodatetaan aktiivihielellä ja kirkas suodos tehdään happamaksi 50-prosenttisellä rikkihapolla noin pH-arvoon 1. Saostunut raakatuote erotetaan, pestään vedellä ja puhdistetaan kiteyttämällä 65-prosenttisestä etikkahaposta (160 ml) otsikkoyhdisteen saamiseksi (24,0 g, 42 prosenttia teoreettisesta), joka sulaa 150-152°C:ssa.

Esimerkki 2

4-(2,4-diklooribifenylyyli)-2-metyyli-4-oksobutaanihappo

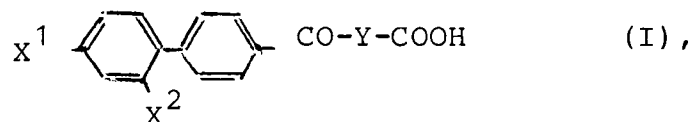
2,4-diklooribifenyylin (33,4 g, 0,15 mol) ja metyyliisukkiinihappoanhydridin (18,0 g, 0,15 mol) liuos rikkihiilessä (100 ml) jäädytetään 10°C:een ja käsitellään annoksittain samalla sekoittaen vedettömällä alumiinikloridilla (24,0 g, 0,18 mol): lämpötila ei saa ylittää 15°C:tta. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 4 tuntia 20°C:ssa ja hajotetaan sen jälkeen kaatamalla veden (350 ml) ja konsentroidun suolahapon (175 ml) seokseen. Rikkihiili tislataan pois ja jäännös pestään 1,2-dikloorietaanilla (2 x 200 ml ja

1 x 100 ml). Uutteet yhdistetään ja pestään 5-prosenttisella natriumhydroksidin vesiliuoksella (5 x 75 ml) ja vedellä (1 x 75 ml). Alkaliset uutteet ja pesuvesi yhdistetään, suodatetaan aktiivihiilellä ja saatu kirkas suodos tehdään voimakkaasti happamaksi 50-prosenttisella rikkihapolla. Saostuma erotetaan, pestään vedellä ja puhdistetaan kiteyttämällä 65-prosenttisesta etikkahaposta (95 ml). Otsikkoyhdisteen saanto on 19,3 g (38,0 % teoreettisesta). Sulamispiste on 155-157°C.

Samalla tavalla kuin esimerkissä 2 2,4-difluoribifenyylistä ja glutaarihappoanhydridistä saatiin 5-(2',4'-difluoribifenylyyli)-5-oksopentaanihappo, sp. 178-180°C (18,5% teoreettisesta kiteyttämisen jälkeen 65-prosenttisesta etikkahaposta).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yleisen kaavan 1 mukaisten omega-(2',4'-dihalobifenyyli)oksoalkaanihappojen



jossa kaavassa X^1 ja X^2 ovat kumpikin fluori- tai klooriatomi ja Y on bivalenttinen $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ tai $-(\text{CH}_2)_3-$ ketju valmistamiseksi, joka käsittää yleisen kaavan II mukaisen 2,4-dihalobifenylin



jossa kaavassa X^1 :llä ja X^2 :lla on sama merkitys kuin kaavassa I, reagoittamisen yleisen kaavan III mukaisen karboksyylihappoanhydridin



jossa kaavassa Y:llä on sama merkitys kuin kaavassa I, kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 4-(2',4'-difluoribifenyyli)-2-metyyli-4-oksobutaanihapon valmistamiseksi, joka käsittää 2,4-difluoribifenylin reagoittamisen metyyliisukkiinihappoanhydridin kanssa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 4-(2',4'-diklooribifenyyli)-2-metyyli-4-oksobutaanihapon valmistamiseksi, joka käsittää 2,4-diklooribifenylin reagoittamisen metyyliisukkiinihappoanhydridin kanssa.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, joka käsittää mainittujen reagenssien yhdistämisen inertissä orgaanisessa liuotuksessa vedettömän alumiinikloridin läsnäollessa lämpötilassa, joka on oleellisesti alueella $0-50^\circ\text{C}$.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI _____

CH _____

DE H 2112716, Cofc 65/20

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

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

EP _____

WO _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

7.6.91

L. Hele

Allekirjoitus