

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 891409 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **891409**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C 69/66
C07C101/44
C07D231/12**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.03.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.03.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.10.1989**

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

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

31.03.1988 DE 3811118

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Merckle GmbH, Dr. Georg-Spohn-Strasse 7 7902 Blaubeuren, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Metz, Gunter, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Räuchle, Kurt, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Erdmann, Manfred, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Dietyleeniglykolimonoestereitä, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineina

Dietylenglykolmonoestrar, förfaranden för deras framställning och deras användning som läkemedel

Dietyleeniglykolimonoestereitä, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineina

- Tämä keksintö koskee dietyleeniglykolimonoestereitä, jotka sisältävät reumalääkkeen vaikutuksen omaavia happoja, joita on
- (a) 3-(4-kloorifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-4-etikkahappo (lonatsolaakki),
 - (b) 2-[(2,6-dikloorifenyyli)amino]-fenyylietikkahappo (diklofenaakki),
 - (c) 2-(2-fluori-4-bifenylyyli)-propionihappo (flurbiprofeeni),
 - (d) 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionihappo (ibuprofeeni) tai
 - (e) 2-(3-bentsoyylifenyyli)-propionihappo (ketoprofeeni) sekä tapauksessa c)-e) niiden optisesti aktiivisia, oikealle ja vasemmalle kiertäviä isomeereja.

Flufeeniaminohapon dietyleeniglykolimonoesterin valmistus antamalla 2-(2-kloorietoksi)etanolin reagoida flufeeniaminohapon kaliumsuolan kanssa on tunnettu menetelmä (DE-PS 19 39 112). Samoin on tunnettua, että käyttämällä hapanta katalyyttiä ja poistamalla reaktiovesi korkeammissa lämpötiloissa (100-180°) flufeeniaminohapon voidaan antaa reagoida suoraan 2-(2-hydroksietoksi)etanolin (dietyleeniglykolin) kanssa (DE-PS 28 34 167) tai sitä saadaan suoritettamalla pienimolekyylisten esterien muuntoesteröinti dietyleeniglykolin kanssa emäksisissä olosuhteissa (DE-PS 28 34 168). Molemmat viimeksimainitut menetelmät soveltuvat myös happojen (a)-(e) dietyleeniglykolimonoesterien valmistamiseen, jolloin käytettäessä ainoastaan yhdistettä diklofenaakki, tämän voimakkaan renkaansulklemistaipumuksen vuoksi reaktiolämpötila on alennettava enintään 140°C:seen. Eräs erityisen huolellinen menetelmä puhtaiden esterien valmistamiseksi, joka myöskin happojen (a)-(e) tapauksessa antoi 60-75 %:n saantoja, on karbonyy-

lidi-imidatsolilla katalysoitu suora reaktio huoneen lämpötilassa. Tämä menetelmä on kuitenkin teknillisesti kustannussyistä johtuen vähemmän käyttökelpoinen.

Kuten yllättäen keksittiin, happojen (a)-(e) esteröinti voidaan suorittaa myös happamen katalyytin avulla reaktiovetä poistamatta kohtalaisissa lämpötiloissa ja lyhyin reaktioajoin, jos moolia kohden happoa käytetään 8-15 moolia dietyleeniglykolia, ensisijaisesti 10,5-12 moolia. Sopivia happamia katalyyttejä ovat Lewis-hapot, sinkkikloridi, rikkihappo, fosforihappo, polyfosforihappo, bentseenisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo tai fosforihapon ja p-tolueenisulfonihapon seokset, moolisuhteiden ollessa 0,1-1,0 moolia katalyyttiä moolia kohden happoa. Reaktiolämpötila on 60-120°C, ensisijaisesti 80-100°C reaktioaikojen ollessa 1-5 tuntia.

Yllättävää on erityisesti, että reaktioveden jääminen seokseen mahdollistaa sellaisen suuren esterisaation, koska vallitsevan mielipiteen mukaisesti, johon myös DE-PS 28 34 167 perustuu, reaktiotasapainon siirtyminen esterin eduksi edellyttää reaktioveden poistamista, se on poistamista aseotrooppisesti.

Reaktion jälkeen dietyleeniglykoli-ylimäärä poistetaan mahdollisesti kiinteässä muodossa lisättyjen alkalitai maa-alkaalihydroksidien tai -karbonaattien kanssa neutraloinnin jälkeen, tislaamalla tai edullisesti lisäämällä vettä, jolloin raaka esteri erottuu tai saadaan talteen uuttamalla sopivilla liuottimilla. Saatu raaka esteri joko tislataan kaksivaiheisessa lyhyessä vakuumi-tislauslaitteessa tai puhdistetaan preparatiivisen keskipaineestekromatorafian avulla tavallisilla sorbenteilla, ensisijaisesti silikageelillä. Sopivia ovat 10-20 baarin paineet.

Keksinnön mukaisilla dietyleeniglykolimonoestereillä on tulehduksia estäviä ominaisuuksia. Niitä voidaan käyttää lääkeaineina, jolloin konsentraatio ja annostus

vastaavat tunnettujen happo-perusaineiden konsentraatiota ja annostusta.

Uusien esterien tulehduksia estävät ominaisuudet määritettiin vertaamalla kulloinkin käytettyyn standardiin
5 rotilla suoritettussa käpälänturvotus-testissä. Suun kautta tapahtuneen annon yhteydessä eläimet (n = 5 ryhmässä) saivat ainetta tunti ennen Carrageenin injektointia (1-pro-senttinen suspensio, 0,1 ml) jalkapohjansisäisesti. Aineen vaikutus määritettiin 3 tunnin kuluttua injektoinnista.
10 Iholle aplikoidessa eläimet (n = 10 ryhmässä) saivat ainetta liuotettuna vakiotilavuuteen sopivaa orgaanista liotinta. Liuosta pantiin 0,5 tuntia ennen ja 2,5 tuntia jälkeen kaoliinin (10 % suspensio, 0,1 ml) injektointia jalkapohjansisäisesti samaan käpälään. Mittausarvo määritet-
15 tiin 4 tunnin kuluttua injektoinnista. Estovaikutus tarkoittaa suhdetta kulloiseenkin käsittelemättömän kontrolliryhmän arvoon, johon kulloinkin annettiin välityssainetta. Tulokset on koottu taulukkoon 1.

Taulukko 1

Aine	Anto suun kautta		Anto iholle	
	Annos mg/kg	Esto-%	Annos mg/kg	Esto-%
Diklofenaakki	100	38	10	36
Diklofenaakki - esteri	50	39	13 ⁺	47
Flurbiprofeeni	50	40	10	28
Flurbiprofeeni - esteri	10	38	13,6 ⁺	41
Ibuprofeeni	100	41	10	8
Ibuprofeeni - esteri	50	42	14,3 ⁺	29
Ketoprofeeni	5	38	10	33
Ketoprofeeni - esteri	2,5	36	13,5 ⁺	45
Lonatsolaakki	25	38	10	3
Lonatsolaakki - esteri	25	49	12,8 ⁺	26

⁺ annos vastaa kulloinkin standardin annosta 10 mg/kg

Kuten tulokset osoittavat, kunkin hapon uudet esterit ovat vaikutukseltaan standardia paremmat. Standardiin verrattuna suun kautta tapahtuneen annon jälkeen saavutetaan sama estovaikutus oleellisesti pienemmällä esterin annoksella tai on voimakkaammin korostunut (lonatsolaakki). Iholle käytettynä esterit ovat mittauseaika-alueen puitteissa ekvimolaarisena annoksena selvästi parempia.

Keksinnön mukaisia estereitä käytetään lääkeaineissa iholle aplikoitaessa konsentraatioin 1-20 paino-%, ensisijaisesti 5-10 paino-%. Iholle aplikoitaviksi seosmuodoiksi soveltuvat salvat ja voiteet, jotka ovat tyyppiä öljy vedessä (O/W) tai vesi öljyssä (W/O) käyttämällä tavanomaisia salva-perusaineita ja apuaineita, kuten rasvakomponentteja, emulgaattoreita ja stabilisaattoreita, edelleen geelit käyttämällä tyloosia, karboksimeetyyliseluloosia, akryylihappopolymeraattien tai akryylihappoakryyliamidi-sekapolymeraattien suoloja rakenteenmuodostajina vesipitoisissa tai alkoholi-vesipitoisissa valmistemuodoissa, samoin kuin liuokset ihon sietämissä liuottimissa, kuten alkoholissa, alkoholi-vesi-seoksissa tai rasva-alkoholeissa ja -estereissä.

Sopivia ovat myös iholle aplikoitavat seosmuodot, jotka sisältävät lisäksi penetraatiota välittäviä aineita, kuten dimetyylisulfoksidia konsentraatioin 10-40 paino-% tai ureaa 5-10 paino-%.

Siten valmistettuja lääkeaineita, erityisesti iholle aplikoitavia, käytetään reumaattisen alueen sairauksien torjuntaan. Tällöin erityisen ensisijaisina pidetään yhdisteiden lonatsolaakki ja diklofenaakki dietyleeniglykolimonoestereitä.

Esimerkki 1

2-(2-hydroksietoksi)-etyyli-[2-(2,6-dikloorianilino)-fenyyliasetatti]

291 g (1 mooli) yhdistettä diklofenaakki suspendoi-

daan 1110 g:aan (10,5 moolia) dietyleeniglykolia ja sen jälkeen kun on lisätty 17,5 g (0,9 moolia) p-tolueenisulfonihappo-monohydraattia ja 13,4 g (0,115 moolia) o-fosforihappoa, lämmitetään 80°C:ssa tunnin ajan sekoittaen.

5 Jäähdyttämisen jälkeen neutraloidaan liuoksella, jossa on 35 g natriumkarbonaattia litrassa vettä. Erilleen laskehtinut raaka esteri uutetaan kahdesti 250 ml:lla kloroformia. Kloroformifaasi pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan

10 etikkaesterin ja petrolieetterin seoksen (2:3, v/v) ollessa liuottimena silikageelillä (Kieselgel 60) keskipainestekromatografian avulla. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saadaan 280 g (72 %) lievästi kellertävää öljyä.

Esimerkki 2

15 2-(2-hydroksietoksi)-etyyli-[3-(4-kloorifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-4-asetatti]

313 g (1 mooli) yhdistettä lonatsolaakki lisätään liuokseen, jossa on 30 g (0,29 moolia) väkevää rikkihappoa 1110 g:ssa (10,5 moolia) dietyleeniglykolia ja lämmitetään

20 2 tuntia 80°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään sekoittaen 4,5 litraa 5-prosenttista natriumkarbonaattiliuosta ja uutetaan 2 x 250 ml:lla kloroformia. Pesty ja kuivattu kloroformiliuos haihdutetaan kuiviin. Saatu raaka esteri tislataan lyhyessä tislauslaitteessa 210°C:ssa/0,8 Pa,

25 jolloin saadaan 264 g (65 %) puhdasta esteriä.

Käyttämällä kulloinkin 1 mooli happoa ja 10,5 moolia dietyleeniglykolia suoritettiin taulukon 2 ohjeiden mukaisesti edelleen seuraavat reaktiot:

Taulukko 2

Happo	Katalyytti (moolia)	Reaktio - aika (t)	Puh- lämpö- tila, °C	dis- tus	°C/Pa	Loppu- saanto, (%)
Lonatsolaakki	p-tolueenisulfoni- happo (0,9) + o-fosforihappo (0,115)	3	80	tisl.	210/0,8	76
Lonatsolaakki	o-fosforihappo (0,77)	4	120	MFC ⁺	-	67
Ketoprofeeni	p-tolueenisulfoni- happo (0,9) + o-fosforihappo (0,1)	3	80	tisl.	170/1,06	70
Flurbiprofeeni	p-tolueenisulfoni- happo (0,1)	2	80	tisl.	180/1,33	64
Ibuprofeeni	p-tolueenisulfoni- happo (0,1)	3	80	tisl.	140/3,99	71
(+)-ibuprofeeni	sama	3	80	tisl.	140/3,99	69 ¹⁾

Taulukko 2 (jatkoa)

Happo	Katalyytti (moolia)	Reaktioaika (t)	Lämpö-tila, (°C)	Puhdistus	°C/Pa	Loppu- saanto (%)
(-)-ibuprofeeni	sama	3	80	MFC ⁺	-	72 ²⁾
Diklofenaakki	Polyfosforihappo (26 g) + p-tolueenisulfoni- happo (0,18)	1	80	MFC ⁺	-	66

∞

⁺ Keskipaine-nestekromatografia, vastaten esimerkkiä 1

1) $\alpha_D^{20} = + 45^\circ$

2) $\alpha_D^{20} = - 35^\circ$

Patenttivaatimukset:

1. Reumalääkkeen vaikutuksen omaavien happojen, jotka ovat ryhmän jäseniä, jonka muodostavat lonatsolaakki, diklofenaakki, flurbiprofeeni, ibuprofeeni ja ketoprofeeni, niiden optisesti aktiiviset isomeerit mukaan lukien, dietyleeniglykolimonoesterit.

2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten dietyleeniglykolimonoesterien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että reumalääkkeen vaikutuksen omaava happo, joka on ryhmän jäsen, jonka muodostavat lonatsolaakki, diklofenaakki, flurbiprofeeni, ibuprofeeni ja ketoprofeeni samoin kuin niiden optisesti aktiiviset isomeerit, esteröidään tunnetulla tavalla

15 (a) dietyleeniglykolin kanssa kohotetussa lämpötilassa, mahdollisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa ja happaman katalyytin läsnäollessa vedenerotusta käyttäen, tai (b) esteröidään pienimolekyylisen C_1 - C_5 -alkoholin kanssa ja esteri-välituote muuntoesteröidään emäksisen katalyytin
20 läsnäollessa dietyleeniglykolin kanssa.

3. Patenttivaatimuksen 2a mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reumalääkkeen vaikutuksen omaava happo, joka on ryhmän jäsen, jonka muodostavat lonatsolaakki, diklofenaakki, flurbiprofeeni, ibuprofeeni ja ketoprofeeni samoin kuin niiden optisesti aktiiviset isomeerit, esteröidään dietyleeniglykolin kanssa 80-120°C:n lämpötilassa poistamatta reaktiovettä aseotrooppisesti, jolloin käytetään ylimäärin 8-15 moolia, ensisijaisesti 10,5-12 moolia dietyleeniglykolia moolia kohden
30 happoa, ylimääräinen dietyleeniglykoli tislataan alkali- tai maa-alkalihydroksideilla tai -karbonaateilla neutraloinnin jälkeen pois tai uutetaan vedellä ja saatu raaka esteri tislataan ja/tai puhdistetaan keskipaine-kromatografiaa käyttäen.

35 4. Lääkeaineet, jotka sisältävät patenttivaatimuk-

sen 1 mukaista dietyleeniglykolimonoesteriä ja tavallisia galeenisia apuaineita.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukaiset iholle aplikoitavat lääkeaineet.

5 6. Patenttivaatimuksen 4 tai 5 mukaiset lääkeaineet salvojen, geelien, voiteiden tai liuosten muodossa, jotka sisältävät patenttivaatimuksen 1 mukaista dietyleeniglykolimonoesteriä konsentraatioin 1-20 paino-%, ensisijaisesti 5-10 paino-%.

10 7. Patenttivaatimuksen 5 mukaiset lääkeaineet, jotka sisältävät lisäksi 10-40 paino-% dimetyylisulfoksidia ja mahdollisesti 5-10 paino-% ureaa.

 8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 4-7 mukaiset lääkeaineet, jotka sisältävät vaikutusaineena yhdisteen
15 lonatsolaakki tai diklofenaakki dietyleeniglykolimonoesteriä.

 9. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten dietyleeniglykolimonoesterien käyttö lääkeaineiden valmistamiseen reumaattisen alueen sairauksien torjumiseksi.

20 10. Yhdisteiden lonatsolaakki ja diklofenaakki dietyleeniglykolimonoesterien käyttö iholle aplikoitavien lääkeaineiden valmistamiseen reumaattisen alueen sairauksien torjumiseksi.