(71) Roussel-Uclaf, 35, boulevard des Invalides, Paris, Ranska-Frankrike (FR)

(72) Mario Bianchi, Carate Brianza Milano, Fernando Barzaghi, Monza Milano, Italia-Italien (IT)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä: uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-fenyli-4-okso-2-enem-2-enyloppojohdannaisen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 4-fenyli-4-okso-2-enem-2-enyloppojohdannaiset

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee menetelmää kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi

![Image](https://via.placeholder.com/150)

jossa $R_1$ esittää 1-18 hilliatomia käsittävää alkyliryhmää, $R_2$ esittää vetyatomia tai 1-8 hilliatomia käsittävää alkyliryhmää ja $R_3$ esittää vetyatomia tai 1-8 hilliatomia käsittävää alkyliryhmää, keksintö koskee myös kaavan (I) mukaisten yhdisteiden alkaali- ja maa-alkalaaminmetallis- tai aminisuoloja, joissa $R$ esittää vetyatomia. Kaavan (I) mukaislupa yhteyttää ja niiden farmaseutisesti hyväksyttyä suoloilla on vatsahaaavaa estävää, vatsahappojen eritystä estävää ja soluja suojaava vaikutus.

(57) Sammanrag

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av föreningar med formel (I)

där $R_1$ står för en alkylgrupp med 1 - 18 kolatomer, $R_2$ är en väteatom eller en alkylgrupp med 1 - 8 kolatomer och $R_3$ är en väteatom eller en alkylgrupp med 1 - 8 kolatomer, uppfinningen avser även alkali- och jordalkalimetall- eller aminasaltarer av föreningarna med formel (I), i vilka $R$ är en väteatom. Föreningarna med formel (I) och deras farmaceutiskt godtagbara salter har en magslämmande, sekretion av magsyror händande och en celler skyddande verkan.
Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-fenyli-4-okso-2-eenivohappojohdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-fenyli-4-okso-2-eenivohappojohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on (I)

\[
\begin{align*}
\text{R}_1 \text{CO} & \\
\text{C} - & \text{C} = & \text{C} - & \text{C} - & \text{OH} \\
\text{O} & & \text{H} & & \text{O}
\end{align*}
\]

(jossa \( \text{R}_1 \) on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyliryhmä, sekä niiden alkali-, maa-alkalimetalli- tai amiinisuolojen valmistamiseksi.

Edullisista substituenteista \( \text{R}_1 \) voidaan mainita etenkin metyli-, etyli-, n-propyyli- ja n-butyliiryhmät.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden alkali- tai maa-
alkalimetallisuoloista, joissa \( \text{R} \) on vetyatomi, ovat edullisia natrium-, kalium-, litium- tai kalsiumsuolat.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden amiinit ovat tavanomaisia amiinisuololaa. Tavanomaisista amiinisuoloista voi-
daan mainita monoalkylyamiinit, kuten esimerkiksi metyly-
amiini, etyliamiini, propyyliamiini, dialkylyamiinit,
kuten esimerkiksi dimetylyamiini, dietylyamiini, di-n-
propyyliamiini, trialkylyamiinit, kuten trietylyamiini.
Voidaan myös mainita piperidiini, morfoliini, piperatsiini

tai pyrrolidiini.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat olla E- tai Z-isomeereina (trans tai cis).

FR-patentista 2 515 038 tunnetaan 4-fenyli-4-okso-
2-eenivohappojohdannaisia. Nyt on keksitty tämän hapon
uusia johdannaisia, joilla on yllättävä vatsahapon eritystä
estävä vaikutus.

Edellä esitettyillä kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä
erilaisissa mahdollisissa isomeerissä muodoissa niiden
alkali-, maa-alkalimetalli- tai amiinisoluoloilla on mielen-
kiintoisia farmakologisia ominaisuuksia; niillä on etenkin
tärkeä vatsahaavaa estävä vaikutus. Lisäksi ollessaan kos-
ketuksissa mahalaukon limakalvon kanssa niillä on vatsa-
hapon eritystä estävä ja soluja suojaava vaikutus.

Nämä ominaisuudet oikeuttavat niiden terapeuttisen
soveltamisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden esittäminä
lääkkeinä kuten edellä on määritelty erilaisissa mahdol-
lisissa isomeerissä muodoissa sekä mainittujen kaavan
(I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävänä
alkalimetalli-, maa-alkalimetalli- tai amiinisoluoina.

Keksinnön kohteena olevalle menetelmälle kaavan (I)
mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi
on tunnusomaista, että 4-(4-hydroksi)fenyli-4-okso-2-eeni-
voihappo, jonka kaava on (II)

![Formula Image]

saatetaan reagoimaan hapon R_1 CO_2 H funktonaalisena johdannaisena kanssa, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste,
joka tarvittaessa muutetaan suolaksi.

Hapon funktonaalisena johdannaisena käytetään edul-
lisesti happohalogendidä, esimerkiksi happokloridia tai
anhidridia.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden alkalimetalli-,
maa-alkalimetalli- tai amiinisuoloja voidaan valmistaa
tavanomaisella menetelmällä, kuten esimerkiksi saattamalla
mainitut kaavan (I) mukaiset yhdisteet reagoimaan vastaan-
vien emästen kanssa tai kaksosihajotusreaktiolla tai ka-
killa tavanomaisilla menetelmällä, joita tunnetaan tämän
tyypisten α β -etyleenikarboksyliahippojen valmistami-
seksi.

Suolanmuodostusreaktio suoritetaan edullisesti
liuottimessa tai liuotinseoksessa, kuten vedessä, etyyli-
etteerissä, asetonissa, etyyliaetatealla, tetrahydro-
furaanissa tai dioksaanissa.

Lähtöaineena käytetty kaavan (II) mukainen yhdiste
on tunnettu yhdiste, jota voidaan valmistaa esimerkiksi
GB-patentissa nro 2 108 385 kuvattulla menetelmällä.

Keskinnän mukaisista valmiseista voidaan mainita
ainv erityisesti kaavan (I) mukaiset yhdistet, jotka on
kuvattu esimerkkinä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyt-
tävät alkalimetalli-, maa-alkalimetalli- ja amiinisuolat.

Keskinnän mukaisten sellaisten ydisteiden joukkoon
kuuluvat lääkkeet, joiden kaava on (I) ja jotka ovat hyvin
hyödyllisiä terapeuttisesti ihmisillä, erityisesti hoidet-
taessa vatsahapon liikaeritystä, vatsahaavaa ja pohjukais-
suolihavua, vatsakatarria, palleatyträä, mahalaukun ja
pohjukuissaolen tauteja, jotka johtuvat vatsahapon liika-
erityksestä.

Annostus vaihtelee käytetyn yhdisteen ja hoidettavan
taudin mukaan ja voi olla esimerkiksi 0,5 - 2 g päivässä
aikuisella suun kautta otettuna.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä sekä niiden farma-
seuttisesti hyväksytäviä alkalimetalli-, maa-alkalimetal-
li- ja amiinisuoloja voidaan siis käyttää niitä vaikutta-
vina aineina sisältävien farmaseuttisten valmisteiden val-
mistukseen.

Valmisteet on tehty niin, että niitä voidaan antaa
suun kautta tai parenteriaalisesti.
Ne voivat olla kiinteitä aineita tai nesteitä ja erilaisissa farmaseuttisissa muodoissa, joita käytetään yleisesti ihmislääketieteessä, kuten esimerkiksi päälystämättöminä tai päälyystettyinä tabletteinä, gelatiinkapseleina, rakeina, suppositoireina, injektoitavina valmisteina; ne on valmistettu tavanomaisilla menetelmillä.

Vaikuttava(t) aine(et) voidaan sekoittaa niihin farmaseuttisissa valmisteissa tavallisesti käytettävänä täyteaineisina, kuten talkkiin, kaakaoon, vesipitoisiin tai vedettämiin kantajiin, kasvis- tai eläinrasvoihin, paraffiinijohdannaisiin, glykoleihin, erilaisiin vaahdotajiin, dispersanteihin tai emulgaattoreihin, säilöntäaineisiin.

Suraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1:
(E) 4-(4-asetoksi)fenyli-4-okso-2-eenioihappo
Kuumennetaan puolitoista tuntia 50°C:ssa liuosta, jossa on 6 g (E) 4-(4-hydroksi)fenyli-4-okso-2-eenioihappoa (kuvattu J.A.S.C. 70, 3356, 1948.) 50 cm³:ssä etikka-happoanhydridiä. Jäähdytetään huoneen lämpötilaan, laimenetään vedellä, konsentroidaan ja uutetaan sitten etylisetaatilla. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ja liuotin haihdutetaan. Jäännös kiteitään uudesta 70-%:isesta etanolista, jolloin saadaan 4,5 g haluttua yhdistettä.
Sp. = 154-6°C.
Analyysi: C 72,90, H 5,46
Laskettu: C % 61,54 H % 4,30
Havaittu: 61,48 4,18

Esimerkki 2:
(E) 4-(4-propionyli)oksifenyl-4-okso-2-eenioihappo
Kuumennetaan 100°C:ssa 2 tuntia seosta, jossa on 2,5 g (E) 4-(4-hydroksi)fenyli-4-okso-2-eenioihappoa ja 25 cm³ propioniappoanhydridiä. Ylimäärä anhydridistä haih-
dutetaan, jäännös liuotetaan bentseeniin ja haidutetaan kuviin. Jäännös kromatografioidaan silikageelillä eluoimalla bentseeni-etyyliasetti-etiikkahappo-seoksella (50-50-1). Yhdiste kiteytetään vedestä, jolloin saadaan kuivauksen jälkeen 1,9 g haluttua yhdistettä.

Sp. = 140-2°C.
Analyysi: C₆H₁₂O₅
Laskettu: C % 62,90  H % 4,87
Havaittu: 62,96  H % 4,77

Esimerikki 3:
Tabletit
Valmistetaan tabletteja, joilla on seuraava koostumus:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Esimerkin 1 yhdistettä</th>
<th>100 mg</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Täyteaineet ad.</td>
<td>300 mg</td>
</tr>
</tbody>
</table>

(Täyteaineen tarkempi koostumus: laktoosi, vehnätärkkelys, käsitelty tärkkelys, riisitärkkelys, magnesium-stearaatti, talkki).

Esimerkki 4:
Gelatiinikapselit
Valmistetaan gelatiinikapseleita, joilla on seuraava koostumus:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Esimerkin 2 yhdistettä</th>
<th>100 mg</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Täyteaineet ad.</td>
<td>300 mg</td>
</tr>
</tbody>
</table>

(Täyteaineen tarkempi koostumus: talkki, magnesium-stearaatti, aerosil).

Farmakologinen tutkimus
a) Toksisuus
50-%:isesti tappava annos (LD₅₀) on määritetty an-tamalla yhdisteitä suun kautta hiirelle.

Saadut tulokset ovat seuraavat:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Esimerkin 1 yhdiste LD₅₀</th>
<th>350 mg/kg</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Esimerkin 2 yhdiste LD₅₀</td>
<td>750 mg/kg</td>
</tr>
</tbody>
</table>

b) Vatsahapon erityistä estävän vaikutuksen määritys

Käytettiin koirasrottia, jotka painoivat noin 200 g ja joita oli pidetty ravinnotta 48 tuntia, mutta jotka olivat säänet vapaasti 8-%:ista glukoosiliuosta. Rottien mahaportti sidottiin ja rotat nukutettiin kevyesti etterillä, sitten kokeen lopussa tutkittavaa ainetta annettiin eri annoksina ja kontrollieläimille 0,5-%:ista karboksimetyliselluloosaliuosta pohjukaissuoleen, sitten vatsan leikkaushaava ommeltiin.

Kolme tuntia myöhemmin eläimet lopetettiin ja niiden vatsalaukku poistettiin ruokatorven sitomisen jälkeen. Mahaneste poistettiin ja sentrifugoitiin. Tilavuus mitattiin ja 100 µ:sta mahanestettää määritettiin kokonaishappamuuksina pH-arvoon 7 0,01 N NaOH:llä.

Vatsahappojen kokonaishappamuuksen vaihtelun prosentuaalisten osuudet laskettiin suhteessa tuloksiin, jotka on satu kontrollieläimillä.

Saatavat seuraavat tulokset: annoksella 10 mg/kg:

| Esimerkin 1 yhdiste | - 77 %  |
| Esimerkin 2 yhdiste | - 73 %  |

Vertailukokeet

Koe-eläimien käytettiin noin 200 g painavia koiraspuolisia rottia (5-10 rottaa erää kohden), joita oli pidetty ilman ravintoa 24 tuntia, mutta jotka olivat säänet vapaasti juoda vettä. Koe-eläimet nukutettiin ihonalaisella etylyuretaniruiskeella 1,5 g/kg. Henkitorvi intuiboitiin ja ruokatorvi sekä pohjukaissuoli katetroitiin mahaportin suunnassa menetelmällä Ghosh & Schild, Brit. J. Pharmacal. 13, 54, 1958. Maha perfusoitiin fysiologisella seerumilla (pH 7,5, lämpötila 37 °C) käyttämällä perietaltista pumpua nopeudella 1 ml/min. Neste, joka oli valutettu mahan lävitse, otettiin talteen joka kymmenes minuutti ja titrattiin automaattisella menetelmällä (Mettler). Hapamuuksen arviointiä muokattua tutkittiin seuraavalla menetelmällä:
Kolmen perusarvon määrittämisen jälkeen perfusoitiin histamiinia 0,6 mg/kg/h suonensisäisesti 4 tunnin ajan. Kun stimuloinnin alkamisesta oli kuluut yksi tunti keskeytettiin mahanaan suljettiin ja mahaan johdettiin tutkittavaa yhdistettä 0,5 %:isena metyyliselluloosasuspensiona (10 ml/kg), jonka annettiin olla "in situ" yhden tunnin ajan keskeyttämättä vaikutusajanteen antamista. Sen jälkeen pohjukaissuolikano avatiin ja mahanaa perfusoointi aloitettiin uudelleen ja 10 min valuttamisen jälkeen aloitettiin tittaus.

Tulokset, jotka saatiin käyttämällä 1,2 mg/kg tutkittavaa yhdistettä, on esitetty seuraavassa taulukossa.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tutkittu yhdiste annoksena 1,2 mg/kg &quot;in situ&quot;</th>
<th>Muutosprosentti verrattuna kontrolliin</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Uusi yhdiste esimerkistä 2</td>
<td>- 60</td>
</tr>
<tr>
<td>Uusi yhdiste esimerkistä 1</td>
<td>- 71</td>
</tr>
<tr>
<td>GB-patentista 2108385 esimerkistä 5</td>
<td>tunnettu yhdiste</td>
</tr>
</tbody>
</table>
1. Menetelmä terapeuttisesti käytökelpoisten 4-
fenyli-4-okso-2-eenivoihappojohdannaisten
valmistamiseksi,
joiden kaava on (I)

![Chemical structure](attachment:structure.png)

jossa R₁ on 1-6 hiiliatomi sisältävä alkyyliryhmä, sekä
kaavan (I) niiden alkalimetalli-, maa-alkalimetalli-
tai
amiinisuolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä,
etä 4-(4-hydroksi)fenyli-4-okso-2-eenivoihappo, jonka
kaava on (II)

![Chemical structure](attachment:structure_2.png)

saatetaan reagoimaan kaavan R₁CO₂H mukaisen hapon funktio-
naalisen johdannaisen kanssa, jossa kaavassa R₁ tarkoittaa
samaa kuin edellä, ja saatu kaavan (I) mukainen yhdiste
haluttaessa muutetaan suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
tunnettu siitä, että lähtöaineena käytetään hapon
R₁CO₂H funktionaalista johdannaista, jossa R₁ on metyli-
tai etyyliryhmä.
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 4-fenyl-4-oxo-2-ensmörtsyraderivat med formeln (I)

\[
\begin{array}{c}
  \text{O} \\
  R_1 \text{C} \equiv \text{C} \equiv \text{C} \equiv \text{O}
\end{array}
\]

(vari \( R_1 \) är en alkylgrupp med 1-6 kolatomer, samt deras salter av en alkalimetall, en alkalisk jordartsmetall eller aminsalter, kännetecknat därav, att 4-(4-hydroxi)fenyl-4-oxo-2-ensmörtsyra med formeln (II)

\[
\begin{array}{c}
  \text{OH} \\
  \text{C} \equiv \text{C} \equiv \text{C} \equiv \text{OH}
\end{array}
\]

omsätts med ett funktionellt derivat av en syra med formeln \( R_1 \text{CO}_2 \text{H} \), vari \( R_1 \) har ovan angivna betydelse, och om så önskas, omvandlas till ett salt den erhållna föreningen med formeln (I).

2. Förfarande engligt patentkravet 1, kännetecknat därav, att som utgångsämne används ett funktionellt derivat av syran \( R_1 \text{CO}_2 \text{H} \), där \( R_1 \) är en metyl- eller etylgrupp.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer
Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 2 108 385 (A 61 K 31/19).