

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 842477 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **842477**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **19.06.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **19.06.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **23.12.1984**

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

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

22.06.1983 US 506931

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street, Indianapolis, Ind. 46206, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Matsumoto, Ken, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Ward, John Stanley, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

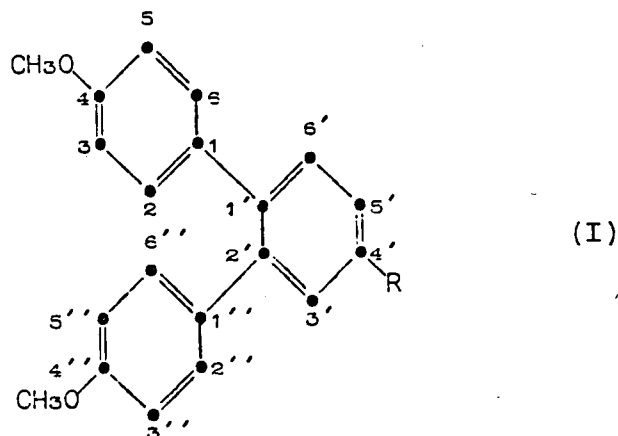
Terfenyyli-johdannaiset.

Terfenylderivat.

Terfenyyli-johdannaiset

Tämä keksintö koskee uusia yhdisteitä, jotka ovat aktiivisia prostaglandiinin synteesin estäjinä, analgeettisina eli kipua lievittävinä aineina, anti-inflammatorisina eli tulehdusta estävinä aineina, anti-artriittisina eli niveltulehduksen vastaisina aineina, antipyreettisina eli kuumetta alentavina aineina ja anti-tromboottisina eli verisuonitukoksia ehkäisevinä aineina ja niillä on vähän fototoksisia sivuvaikutuksia.

Erityisesti tämä keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava (I),



jossa R on trifluorimetyyli, fenyyli tai jodilla, bromilla, kloorilla, fluorilla tai trifluorimetyyllillä substituoitu fenyyli.

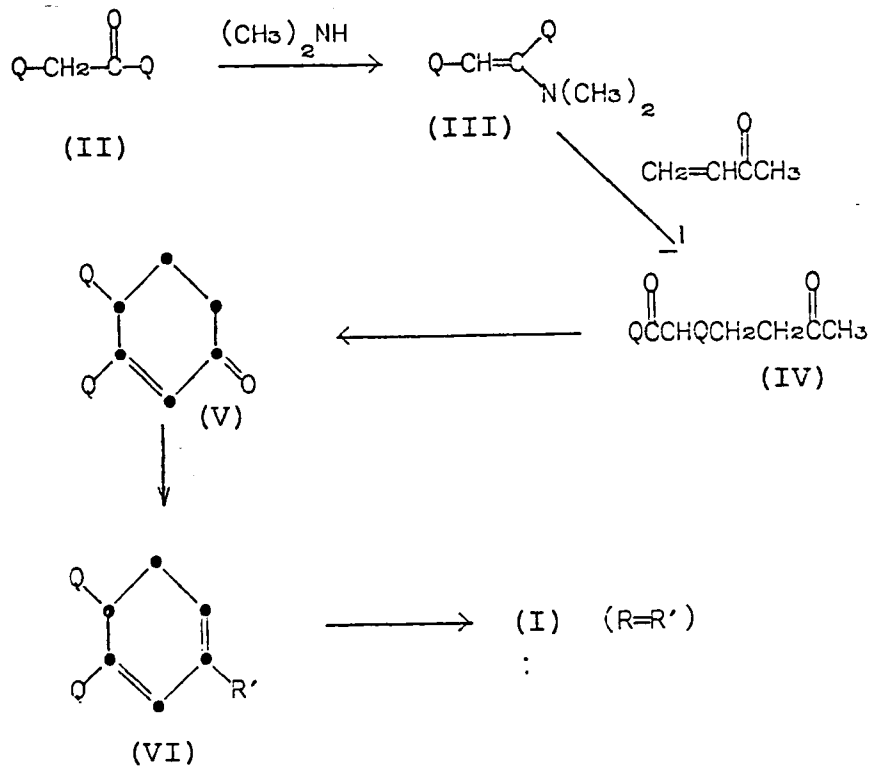
Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää eri kiputilojen, kuumeen, tromboosin eli verisuonitukoksen, tulehdusten, ja atriitin eli niveltulehduksen hoidossa nisäkkäillä. Yhdisteet tunnetaan kemiallisesti 4'-substituoituina-4,4''-dimetoksi-1,1': 2', 1''-terfenyyleinä. Edullisena pidetty ryhmä yhdisteitä ovat sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R on trifluorimetyyli tai fenyyli, joka on substituoitu bromilla, kloorilla tai fluorilla. Erityisen

edullisena pidettyjä yhdisteitä ovat sellaiset, joissa halogeeni-substituentit ovat fenyyli-renkaan 4-asemassa substituoituja.

Joitakin tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:

Reaktiokaavio I

Kaavio I



jolloin Q on 4-metoksifenyyli ja R' on fenyyli tai jollalla, bromilla, kloorilla, fluorilla tai trifluorimeetyyllillä substituoitu fenyyli.

Kaavan I mukaisesti desoksianisoiinia (II) käsitellään dimetyyliamiinilla tai jollakin muulla sopivalla sekundaarisella amiinilla, jolloin saadaan vastaava, kaavan (III) mukainen enamiini. Enamiiniksi muuttaminen suoritetaan edullisesti ei-reaktiivisessa liuottimessa, kuten dietyylieetterissä tai tolueenissä Lewis-hapon, kuten titaanitetrakloridin läsnäollessa noin 20°C:een ja noin 30°C:een välisessä lämpötilassa.

Michael-reaktio suoritetaan enamiinilla, joka on metyyliivinyyliketonissa, jolloin saadaan vastaava, kaavan (IV) mukainen diketoni. Tämä reaktio suoritetaan parhaiten yksinkertaisesti kuumentamalla kahta yhdistettä ei-reaktiivisessa liuottimessa, kuten asetonitriilissä, edullisesti liuoksen paluujäähdytyslämpötilassa.

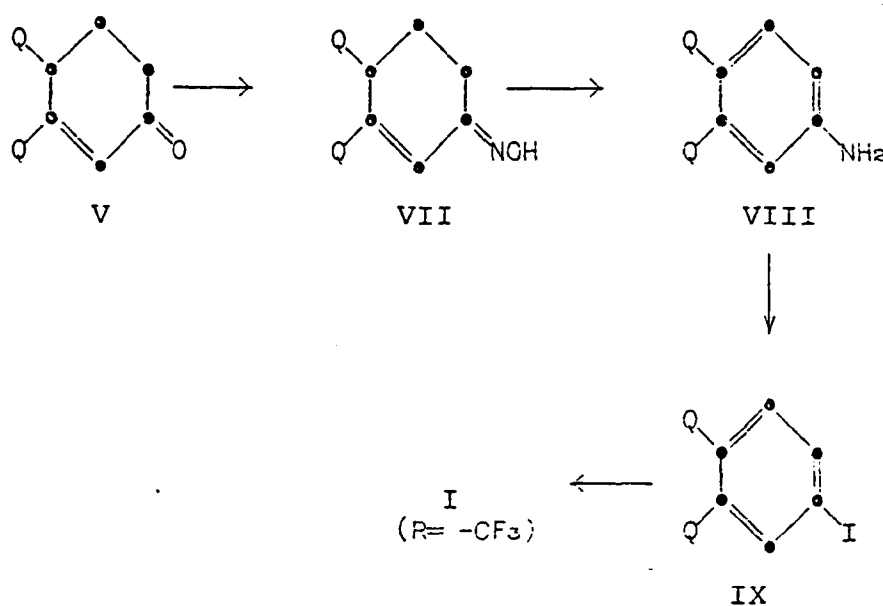
Diketonit (IV) voidaan sitten sykloisoida substituoiduksi kaavan (V) mukaiseksi 2-sykloheksenoniksi kuumentamalla hapon läsnäollessa, kuten fosforihapon läsnäollessa tai emäksen kuten kaliumhydroksidin läsnäollessa ei-reaktiivisessa liuottimessa kuten vesi/alkoholissa tyypillisissä aldoli-kondensaatio-olosuhteissa, edullisesti reaktioseoksen paluujäähdytyslämpötilassa.

Sykloheksanonijohdannaista (V) voidaan sitten käsitellä kaavan LiR tai RMgX mukaisella litiumilla tai magnesium organometallisella yhdisteellä 0°C:een ja -78°C:een välisessä lämpötilassa alhaalla sulavassa ei-reaktiivisessa liuottimessa kuten tetrahydrofuraanissa, jolloin saadaan välituote 2-sykloheksen-1-oli-johdannainen, josta saadaan sen jälkeen kun on kuumennettu hapon, kuten p-tolueenisulfoni-hapon kanssa liuottimessa, kuten bentseenissä tai tolueenissä noin 30°C:een ja liuoksen paluu-jäähdytyslämpötilan välisessä lämpötilassa, kaavan (VI) mukainen sykloheksadieenijohdannainen. Tätä välituotetta kuumennetaan sitten dehydrausreagenssin kuten palladiumin hiilen pinnalla, mangaanidioksidin, kloorianiilin tai erityisesti DDQ:n kanssa liuottimessa kuten bentseenissä tai tolueenissä noin 30°C:een ja

liuoksen paluu-jäähdytyslämpötilan välisessä lämpötilassa, jolloin saadaan haluttu kaavan (I) mukainen triaryyli-bentseeni-johdannainen.

Kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R on trifluorimetanoli, voidaan valmistaa seuraavan reaktiokaavion II mukaisesti:

Kaavio II



jossa Q on 4-metoksifenyyli.

Reaktiokaaviossa I valmistettua 2-sykloheksenoni-johdannaista (V) kuumennetaan hydroksyyliamiinin kanssa ei-reaktiivisessa liuottimessa, kuten alkoholissa, jolloin saadaan vastaava, kaavan (VII) mukainen oksiimi-johdannainen.

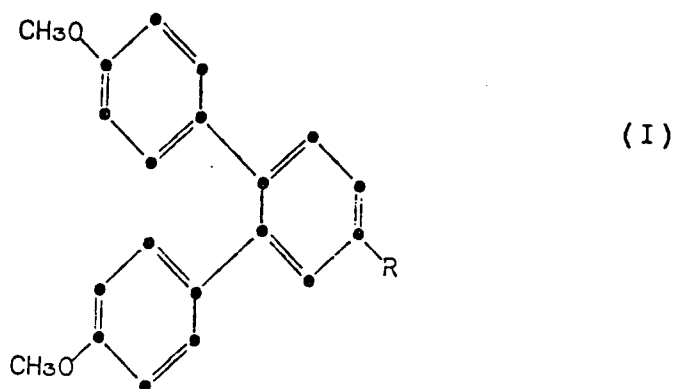
Kuumentamalla oksiimia (VII) etikkahapon, etikkahappoanhydridin ja vetykloridin kanssa saadaan haluttu N-asetyloitu aniliini-johdannainen, joka muutetaan vastaavaksi kaavan (VIII) mukaiseksi aniliini-välituotteeksi emäshydrolyysillä.

Aniliini-välituote (VIII) muutetaan vastaavaksi, kaavan (IX) mukaiseksi jodi-välituotteeksi Sandmeyer-reaktiota käyttäen. Tämä aryyl-jodidi muutetaan sitten halutuksi

kaavan (I) mukaiseksi trifluorimetyyli-yhdisteeksi kuumentamalla bis(trifluorimetyyli)-elohopean, kuparin ja N-metyyli-2-pyrrolidonin kanssa.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, joissa R on trifluorimetyylillä substituoitu fenyyli, voidaan myös valmistaa vastaavista jodifenyyli-johdannaisista samanbis(trifluorimetyyli)elohopea/kupari-menetelmän mukaisesti kuin edellä kuvattiin.

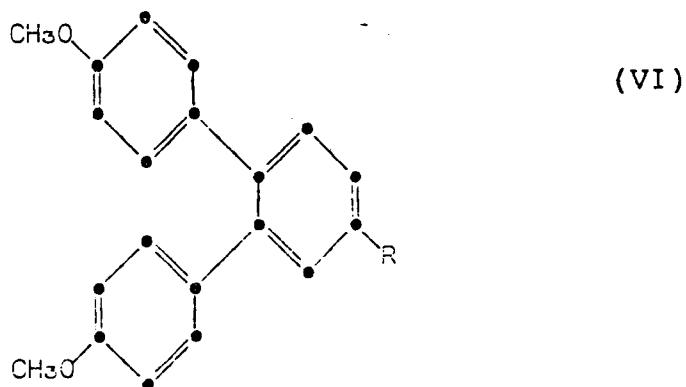
Niinpä keksintö koskee tapaa valmistaa yhdisteitä, joilla on kaava (I),



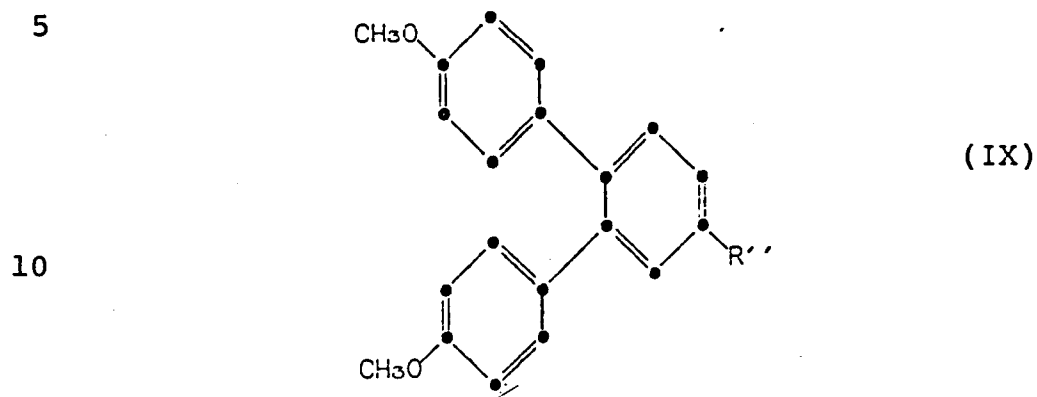
jossa R on trifluorimetyyli, fenyyli tai jodilla, bromilla, kloorilla, fluorilla tai trifluorimetyylillä substituoitu fenyyli,

ja menetelmä on tunnettu siitä, että

(a) dehydrataan yhdiste, jolla on kaava (VI),



jossa R' on fenyyli tai jodilla, bromilla, kloorilla, fluorilla tai trifluorimetyylillä substituoitu fenyyli, tai
(b) yhdisteen, jolla on kaava (IX)



15 jossa R'' on jodi tai jodifenyyli, annetaan reagoida bis(trifluorimetyyli)elohopean, kuparin ja N-metyyli-2-pyrrolidinonin kanssa.

20 Lähtöaineet ja kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistuksessa tarvittavat reagenssit ovat joko kaupallisesti saatavia tai ne ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti.

25 Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan annostella eri tavoin, käsittäen oraalisen eli suun kautta tapahtuvan, rektaalisen eli peräsuolen kautta tapahtuvan, ihon kautta tapahtuvan annostelutavan sekä ruiskeena ihonalaiseen kudokseen, laskimoon tai lihakseen sekä myös nenän kautta tapahtuvan annostelutavan, ja niitä käytetään tavallisesti farmaseuttisena valmisteena, vaikkakin näiden yhdisteiden erityisominaisuutena on, että ne ovat tehokkaita suun kautta tapahtuvaa annostelua käytettäessä. Tällaisia valmisteita valmistetaan farmaseuttisessa käytössä hyvin tunnetulla tavalla ja ne sisältävät vähintään yhtä aktiivista yhdistettä. Tämän mukaisesti keksintö käsittää farmaseuttisen valmisteon, joka sisältää aktiivisena aineosana kaavan I mukaista yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa.

30

35

Valmistettaessa esilläolevan keksinnön mukaisia val-
misteita, aktiivinen aine sekoitetaan tavallisesti kanta-
ja-aineen kanssa tai laimennetaan kantaja-aineella, tai sul-
jetaan kantaja-aineen sisälle, joka voi olla kapselin, ha-
justepussin, paperin tai jonkin muun säiliön muodossa. Jos
5 kantaja-ainetta käytetään laimennusaineena, se voi olla
kiinteä, puoli-kiinteä tai nestemäinen aine, joka toimii
välityksaineena, täyteaineena tai väliaineena aktiiviselle
aineelle. Niinpä valmiste voi olla tabletteina, pillereinä,
10 jauheina, pastilleina (tabletteina), hajustepusseina, kap-
seleina, eliksiireinä, suspensioina, emulsioina, liuoksina,
siirappeina, aerosoleina (kuten kiinteänä aineena tai nes-
temäisessä väliaineessa), voiteina, jotka sisältävät esimer-
kiksi aina 10 %:iin saakka painosta aktiivista yhdistettä,
15 pehmeinä ja kovina gelatiinikapseleina, peräpuikkoina, ste-
riileinä injektoitavina liuoksina ja steriileinä pakattui-
na jauheina.

Esimerkkeinä sopivista kantaja-aineista mainittakoon
laktoosi, dekstroosi, ruokosokeri, sorbitoli, mannitoli, tärk-
20 kelys, akasiakumi, kalsiumfosfaatti, alginaattit, tragakant-
ti, gelatiini, kalsiumsilikaatit, mikrokiteinen selluloosa,
polyvinyylipyrrolidoni, selluloosa, vesi, siirappi, metyyli-
selluloosa, metyyli- ja propyyli-hydroksibentsoaatit, talk-
ki, magnesiumstearaatti tai mineraaliöljy. Valmisteet voi-
25 vat lisäksi sisältää liukuaineita, kostutusaineita, emul-
gointiaineita ja suspensoimisaineita, säilöntäaineita, ma-
keutusaineita tai makua parantavia aineita. Keksinnön mukai-
set valmisteet voidaan valmistaa kuten on tunnettua siten,
että potilaalle annostelun jälkeen aktiivisen aineen vapau-
30 tuminen on nopeata, jatkuvaa tai hidastettua.

Tämän keksinnön mukaisten uusien yhdisteiden suun
kautta tapahtuva imeytyminen nisäkkäillä paranee suuresti,
jos kaavan I mukaiset uudet yhdisteet annostellaan lipidiä
sisältävässä väliaineessa. Lipidi-väliaineet sisältävät öljy-
35 jyjä, öljyemulsioita, steroliestereitä, vahoja, A-vitamiini-
ni-estereitä, kasvisöljyjä, kuten maissiöljyä, kookospäh-

kinäöljyä ja safloriöljyä, eläinrasvoja kuten laardia ja valaanpäärasvaa, fosfolipidejä ja synteettisiä triglyseridejä kuten keski-ketju-triglyseridejä (MCT-C₈-C₁₀-ketju) ja pitkä-ketju-triglyseridejä (LCT-C₁₆-C₁₈-ketju).

5 Täyteaineita voidaan myös lisätä ja ne voivat sisältää glykoleja, kuten polyetyleeniglykolia ja polypropyleeniglykolia, selluloosaa, tärkkelystä ja vastaavia. Vaikka öljyä yksinään voidaan käyttää yhdisteen annostel-
10 yhdiste-öljy-seoksen ja absorboida öljyn, niin öljyemulsiota pidetään edullisena annostelutapana. Edullisena pidetty öljy-emulsio on maissiöljy-akasia-emulsio, valmistettu liuottamalla yhdiste maissiöljyyn ja sitten emulgoimalla seos 10-%:sella akasia-liuoksella.

15 Muut emulgoivat aineet tai emulgointiaineet voivat sisältää luonnon emulgointi-aineita kuten akasiaa, fosfolipidejä kuten lesitiiniä, gelatiinia ja kolesterolia ja synteettisiä emulgointi-aineita kuten glyseryyliestereitä, kuten glyseryylimonostearaatteja, sorbitaani-rasvahappo-
20 estereitä, kuten sorbitaani-monopalmitaattia (Span 40), polyoksietyleni-sorbitaanirasvahappoestereitä, kuten polyoksietyleni-sorbitaani-monopalmitaattia (Tween 40) ja polyoksietyleni-sorbitaani-momo-oleaattia (Tween 80) ja polyoksietyleniglykoli-estieriä, kuten polyoksietyleniglykoli-monostearaattia.

25 Muut annostelumenetelmät käsittävät nestemäiset tai kiinteät yksikköannosmuodot, kuten kapselit, lietteet suspensiot ja vastaavat. Esimerkiksi, eräs annostelumuo-
30 to on kovagelatiinikapseli, joka sisältää yhdistettä liuotettuna rasvaan. Ensiksikin yhdiste liuotetaan rasvaan, koska rasva on nestemäisessä tilassa, ja seos tehdään sitten kiinteäksi, ja tulokseksi saadaan homogeeninen amorfinen liuos. Seos jauhetaan sitten ja suljetaan kovagelatiinikapseliin. Haluttaessa seokseen voidaan myös lisätä emulgoivaa ainet-
35 ta.

Vaihtoehtoisesti voidaan myös käyttää yhdisteen annostelemiseksi nestemäisiä yksikköannos-muotoja, kuten

pehmeägelatiinikapseleita. Nämä kapselit valmistetaan koneellisesti koteloimalla yhdisteen liete ja hyväksyttävä lipidi-väliaine. Voidaan myös annostella lietettä yksinään ilman kotelointia.

5 Vielä eräs toinen nestemäinen yksikköannosmuoto on suspensio, jota valmistetaan käyttäen siirappimaista väliainetta, joka lisätään suspensioimisaineen, kuten akasian, tragakantin, metyylliselluloosan ja vastaavien avulla.

10 Edelleen toisena annostelumuotona yhdisteen suun kautta annostelemiseksi nisäkkäälle, on syöttää edeltäkäs rasvainen ateria, tällöin käyttäen rasvoja, jotka nautitaan ateriasa lipidiä sisältävinä väliaineina. Ennenkuin yhdistettä annostellaan nisäkkäälle, täytyy se
15 hienontaa ja päällystää pinta-aktiivisella aineella, kuten akasialla.

Eräs tämän keksinnön edullisena pidetty näkökohta on siis farmaseuttinen valmiste, joka sisältää vaikuttavan määrän kaavan I mukaista yhdistettä yhdistelmänä farmaseuttisesti hyväksyttävän lipidiä sisältävän väliaineen
20 kanssa. Valmisteeseen voidaan myös lisätä pinta-aktiivista ainetta tai emulgointiainetta.

Toinen tämän keksinnön edullisena pidetty näkökohta on farmaseuttinen valmiste, joka sisältää vaikuttavan määrän kaavan I mukaista yhdistettä yhdistelmänä farmaseuttisesti hyväksyttävän pinta-aktiivista ainetta sisältävän väliaineen kanssa. Tätä valmistetta annostellaan
25 nisäkkäälle rasvaisen aterian yhteydessä tai sen jälkeen.

Valmisteet on edullisesti valmistettu yksikköannosmuodoksi, jollainen jokainen annos sisältää noin 5 -500 mg, tavallisimman noin 25-300 mg aktiivista aineosaa. Nimitys "yksikköannosmuoto" tarkoittaa fysikaalisia erillisiä yksikköjä, jotka ovat sopivia yhtenäisinä annoksina nisäkkäille, ihmiset mukaanlukien, jolloin jokainen yksikkö
30 sisältää ennalta määrätyn määrän aktiivista ainetta, jolloin on laskettu että sillä saavutetaan haluttu terapeuttinen vaikutus yhdessä vaaditun farmaseuttisen kantaja-aineen kanssa.
35

Aktiiviset yhdisteet ovat tehokkaita laajalla annos-alueella.

Esimerkiksi päivittäiset annokset ovat normaalisti 0,5-300 mg/kg. Aikuisia ihmisiä hoidettaessa pidetään edullisena annostusta, joka on 1-50 mg/kg- yksinkertaisina tai jaettuina annoksina. Kuitenkin on ymmärrettävää, että itse asiassa annosteltavan yhdisteen annostusmäärän määrää lääkäri todelliset olosuhteet huomioon ottaen, käsittäen hoidettavan potilaan tilan, annosteltavan yhdisteen valinnan, valitun annostelutavan, kulloisenkin potilaan iän, painon ja reaktion, ja potilaan oireiden voimakkuuden, ja tämän vuoksi edellä olevien annostusalueiden ei ole tarkoitus rajoittaa keksintöä millään tavoin.

Seuraavat valmistusesimerkit kuvaavat lähemmin lähtöaineiden, väliaineiden ja tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta. Esimerkit ovat ainoastaan kuvaavia eikä niiden ole tarkoitus rajoittaa keksintöä millään tavalla.

20 Esimerkki 1

4'-(4-fluorifenyyli)-4,4''-dimetoksi-1,1':-2',
1'-terfenyyli

A. 4-metoksi- -[(4-metoksifenyyli)metyleen]-N,
N-dimetyyllibentseenimetaaniamiinien valmistus

25 Liuos, jossa oli 307,56 g desoksianisoiinia 3 litrassa dietyylieetteriä jäähdytettiin noin 0°C:een ulkoista jää/alkoholi-haudetta käyttäen. Typpiatmosfäärissä lisättiin sekoittaen 441 ml dimetyyliamiinia liuokseen. Liuos, jossa oli 79 ml titaanitetrakloridia 500 ml:ssa tolueeniä
30 lisättiin reaktioseokseen 90 minuutin sisällä sellaisella nopeudella, että lämpötila pysyi 5°C:een alapuolella. Reaktioseosta sekoitettiin sitten yön yli huoneen lämpötilassa. Reaktioseos suodatettiin ja sakka pestiin 2 litralla dietyylieetteriä. Eetterisuodos ja pesuliuos yhdistettiin ja haihdutettiin vakuumissa. Jäännös kiteytettiin eetteri/Skelly
35 B:stä, jolloin saatiin 272,2 g haluttua otsikon väliainetta, sulamispisteen ollessa noin 67 - 69°C.

B. 1,2-bis(4-metoksifenyyli)-1,5-heksaanidionin valmistus

Liuosta, jossa oli 268,77 g 4-metoksi- α β (4-metoksifenyyli)metyleeni β -N,N-dimetyylibentseenimetaniamiinia ja 231 ml metyylinvinyliketonia 1 litrassa asetonitriiliä kuumennettiin paluujäähdyttäen yön ajan. Reaktioseos jäähdytettiin ja haidutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös kaadettiin 2 litraan 4N suolahappoa ja uutettiin 4 kertaa kulloinkin 1 litralla etyyliasetaatti. Yhdistetyt etyyli-asettaatti kerrokset pestiin viisi kertaa vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haidutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin 2,5 litraan dietyylieetteriä ja saatettiin sykloheksaanilla lopputilavuudeksi neljä litraa. Liuos haihdutettiin sitten suunnilleen 2,5 litran tilavuuteen kuumalla levyllä. Liuos jäähdytettiin, sitä hierrettiin ja ympätettiin. Suodattamalla saatiin 251,5 g haluttua dioni-väliainetta, sulamispisteen ollessa noin 62-65°C.

C. 3,4-bis(4-metoksifenyyli)-2-syklohekseeni-1-onin valmistus

Liuosta, jossa oli 212,0 g 1,2-bis(4-metoksifenyyli)-1,5-heksaanidionia ja 650 ml 2N kaliumhydroksidia 3 litrassa 2B etanolia kuumennettiin paluujäähdyttäen 2 tunnin ajan. Liuos jäähdytettiin ja lisättiin 110 ml konsentroitua suolahappoa. Liuos konsentroitui sitten vakuumissa. Jäännökseen lisättiin 1 litra vettä ja 1,5 litraa etyyliasetaattia. Kerrokset erotettiin. Vesipitoinen kerros uutettiin kolme kertaa kulloinkin 800 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin neljä kertaa vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa, jolloin saatiin 195,6 g haluttua sykloheksanoni-välituotetta öljynä.

D. 1-[4,5-bis(4-metoksifenyyli)-1,5-sykloheksadien-1-yyli]-4-fluoribentseenin valmistus

Liuos, jossa oli 6,11 ml 4-bromifluoribentseeniä 200 ml:ssa tetrahydrofuraania jäähdytettiin -60°C:een ulkoista jäähdytyshaudetta käyttäen. Typpiatmosfäärissä

lisättiin 33,75 ml 1,6 M n-butyylilitium-liuosta heksaanissa sellaisella nopeudella, että lämpötila pysyi -65:n ja -55°C:een välillä. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin noin 20 min. ajan. Liuos, jossa oli 15,11 g
 5 3,4-bis(4-metoksifenyyli)-2-sykloheksen-1-onia 200 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin noin 1 tunnin sisällä. Reaktioseoksen annettiin sitten lämmetä 0°C:een seuraavan kolmen tunnin aikana. 60 millilitraa vettä lisättiin sitten tipoittein. Liuos lisättiin kolmeen litraan dietyylieetteriä ja orgaanista liuosta pestiin useita kertoja vedellä.
 10 Orgaaninen liuos kuvattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotettiin 400 ml:aan tolueenia ja käsiteltiin 2,5 g:lla p-tolueenisulfonihappoa. Liuosta kuumennettiin paluujäähdyttään yön ajan. Sitten
 15 liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännös puhdistettiin kromatografioimalla, jolloin saatiin 13,98 g otsikon dieeni-välituotetta.

E. 4'-(4-fluorifenyyli)-4,4''-dimetoksi-1,1':
 2', 1''-terfenyylin valmistus

20 Liuokseen, jossa oli 13,91 g 1-[4,5-bis(4-metoksifenyyli)-1,5-sykloheksadien-1-yyli]-4-fluoribentseeniä 500 ml:ssa tolueeniä lisättiin 9,08 g 2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinonia (DDQ). Liuosta kuumennettiin paluujäähdyttään typpiatmosfäärissä 20 tunnin ajan Dean-Stark-sulkua käyttäen. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos
 25 suodatettiin ja suodos haihdutettiin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla. Tarkoitukseen soveltuvat fraktiot yhdistettiin, haihdutettiin ja kiteytettiin uudelleen dietyylieetteri/Skelly B:stä, jolloin saatiin
 30 6,08 g haluttua tuotetta keltaisena kiinteänä aineena, sulamispisteen ollessa noin 107 - 110°C.

Analyysi: $C_{26}H_{21}FO_2$;

35 Laskettu: C, 81,23; H, 5,51;
 Löydetty: C, 80,95; H, 5,33.

Esimerkit 2-5

Esimerkkien 1D ja 1E menetelmätapojen mukaisesti valmistettiin seuraavia yhdisteitä sopivista bromibentseeni-johdannaisista.

- 5 2.4'-fenyyli-4,4''-dimetoksi-1,1': 2',1''-terfenyyli,
sp. noin 106 - 108°C

Analyysi: $C_{26}H_{22}O_2$;

Laskettu: C, 85,22; H, 6,05;

- 10 Löydetty: C, 85,29; H, 6,09

3.4'-(4-kloorifenyyli)-4,4''-dimetoksi-1,1':
2',1''-terfenyyli, sp. noin 143 - 144°C.

Analyysi: $C_{26}H_{21}ClO_2$;

15

Laskettu: C, 77,90; H, 5,28;

Löydetty: C, 77,71; H, 5,11.

4.4'-(4-bromifenyyli)-4,4''-dimetoksi-1,1':
2',1''-terfenyyli, sp. noin 152 - 154°C

20

Analyysi: $C_{26}H_{21}BrO_2$;

Laskettu: C, 70,12; H, 4,75;

Löydetty: C, 70,38; H, 4,84

25

5.4'-(3-fluorifenyyli)-4,4''-dimetoksi-1,1':
2',1''-terfenyyli, sp. noin 127 - 129°C

Analyysi: $C_{26}H_{21}FO_2$;

30

Laskettu: C, 81,23; H, 5,51;

Löydetty: C, 81,16; H, 5,53

Esimerkki 6

4'-trifluorimetyyli-4,4''-dimetoksi-1,1':

2',1''-terfenyyli

- 5 A. 3,4-bis(4-metoksifenyyli)-2-sykloheksen-
1-oni-oksiimin valmistus

Liuosta, jossa oli 188,6 g 3,4-bis(4-metoksifenyyli)-2-sykloheksen-1-onia ja 84,8 g hydroksyyliamiinihydrokloridia 1,5 litrassa metanolia kuumennettiin 3 tunnin ajan paluujäähdyttären. Reaktioseosta sekoitettiin sitten
10 yön ajan huoneen lämpötilassa ja haihdutettiin vakuuissa. Jäännöksenä lisättiin 1 litra etyyliasetaattia ja 600 ml vettä. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin kolme kertaa kulloinkin 500 ml:lla vettä. Orgaaninen kerros kuivatettiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuuissa, jolloin saatiin 192,59 g otsikon oksii-
15 mi-välituotetta.

B. 4'-asetamido-4,4''-dimetoksi-1,1':

2',1''-terfenyylin valmistus

Vetykloridikaasun annettiin kuplia liuokseen, jossa
20 oli 61,0 g 3,4-bis(4-metoksifenyyli)-2-sykloheksen-1-oni-oksiimia 300 ml:ssa etikkahappoa ja 215 ml:ssa etikkahappoanhydridiä noin 3 tunnin ajan. Lämpötila kohosi noin 70°C:een ja kun lämpötila alkoi laskea, lämmitettiin kuumennusvaipan avulla tarkoituksena ylläpitää refluksointi. Kun kaasun li-
25 säys oli päättynyt, lopetettiin myös lämmitys ja reaktioseosta sekoitettiin yön ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin sitten vakuuissa, jolloin saatiin 61,86 g haluttua asetamido-välituotetta, sulamispisteen ollessa noin 142 - 145°C.

- 30 C. 4'-amino-4,4''-dimetoksi-1,1': 2',1''-terfenyylin valmistus

Liuosta, jossa oli 10,0 g 4'-asetamido-4,4''-dimetoksi-1,1':2',1''-terfenyyliä 250 ml:ssa 2B etanolia ja 30 ml:ssa 5N natriumhydroksidia kuumennettiin paluujäähdyttären
35 yön ajan. Lisättiin toiset 30 ml 5N natriumhydroksidia ja reaktioseosta kuumennettiin paluujäähdyttären edelleen 24 tunnin ajan. Sitten liuosta käsiteltiin 23 ml:lla suolahap-

poa ja haihdutettiin vakuumissa. Jäännös liuotettiin 500 ml:aan dietyylieetteriä ja 500 ml:aan etyyliasettaattia. Orgaaninen liuos pestiin vedellä neutraaliksi, kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja

5 haihdutettiin vakuumissa. Jäännös kiteytettiin dietylieetteristä, jolloin saatiin 6,42 g haluttua aminoväliuotetta, sulamispisteen ollessa noin 115 - 117°C.

D. 4'-jodi-4,4''-dimetoksi-1,1': 2', 1''-terfenyylin valmistus

10 Liuos, jossa oli 53,9 g 4'-amino-4,4''-dimetoksi-1,1': 2', 1''-terfenyyliä 79 ml:ssa suolahappoa ja 120 ml:ssa vettä jäähdytettiin ulkoista jäähaudetta käyttäen 0°C:een. Liuos, jossa oli 13,11 g natriumnitraattia 100 ml:ssa vettä lisättiin 10 minuutin sisällä. Sen jäl-

15 keen kun oli sekoitettu edelleen 10 minuutin ajan, lisättiin liuos, jossa oli 29,9 g kaliumjodidia 100 ml:ssa vettä 30 minuutin sisällä. Liuoksen annettiin seistä yön ajan sekoittamatta. Reaktioseosta kuumennettiin sitten 30 minuutin ajan höyryhauteessa. Jäähdyttämisen jälkeen lisät-

20 tiin kaksi litraa etyyliasettaattia. Kerrokset erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin neljä kertaa kulloinkin 500 ml:lla etyyliasettaattia. Yhdistetyt orgaaniset uut-

25 teet pestiin neljä kertaa kulloinkin 250 ml:lla 10 %:sta vesipitoista natriumtiosulfaatti-liuosta, kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin va-

kuumissa. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla sili-

kageelillä, jolloin saatiin 35,12 g haluttua jodi-väli-

tuotetta.

E. 4'-trifluorimetyyli-4,4''-dimetoksi-1,1': 2', 1''-terfenyylin valmistus

30

Suspensiota, jossa oli 135,4 g bis(trifluorimetyyli)elohopeata ja 101,4 g kuparijauhetta 600 ml:ssa N-metyyli-2-pyrrolidinonia kuumennettiin noin 140 minuutin ajan 140°C:een. 90 minuutin sisällä lisättiin liuos, jcs-

35 sa oli 47,5 g 4'-jodi-4,4''-dimetoksi-1,1':2', 1''-terfenyyliä 500 ml:ssa N-metyyli-2-pyrrolidinonia. Reaktio-

seosta kuumennettiin sitten yön ajan 150°C:ssä. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos lisättiin kolmeen litraan dietyylieetteriä. Orgaaninen liuos pestiin neljä kertaa kulloinkin 500 ml:lla vettä, kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla. Sopivat fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, ja jäännös kiteytettiin Skelly B:stä, jolloin saatiin 27,15 g haluttua otsikon tuotetta, sulamispisteen ollessa noin 82-84°C.

Analyysi: $C_{21}H_{17}F_3O_2$;

Laskettu: C, 70,38; H, 4,78;

Löydetty: C, 70,62; H, 4,50

Seuraavissa valmistusesimerkeissä voidaan käyttää aktiivisina yhdisteinä mitä tahansa tämän keksinnön mukaista farmaseuttista yhdistettä.

Esimerkki 7

Kovagelatiinikapseleita valmistetaan seuraavia aineosia käyttäen

	<u>Määrä (mg/kapseli)</u>
Aktiivista yhdistettä	250
kuivattua tärkkelystä	200
magnesiumstearaattia	10

Edelläolevat aineosat sekoitetaan ja suljetaan kovagelatiinikapseleihin kulloinkin 460 mg:n määrissä.

Esimerkki 8

Tablettivalmistetta valmistetaan seuraavia aineosia käyttäen:

5		<u>Määrä (mg/tabletti)</u>
	Aktiivista yhdistettä	250
	mikrokiteistä selluloosaa	400
	piidioksidia	10
10	steariinihappoa	5

Komponentit sekoitetaan ja puristetaan tableteiksi, joiden paino on kulloinkin 665 mg.

Esimerkki 9

15 Valmistetaan aerosoli-liuos, joka sisältää seuraavia aineosia:

		<u>Paino %</u>
20	Aktiivista ainetta	0,25
	etanolia	29,75
	ponneaine 22:ta	70
	(klooridifluorimetaania)	

25 Aktiivinen yhdiste sekoitetaan etanolin kanssa ja seos lisätään annokseen ponneaine 22:ta, jäädytetään -30°C:een ja siirretään täyttölaitteeseen. Vaadittu määrä syötetään sitten ruostumattomaan teräksiseen säiliöön ja laimennetaan edelleen lopulla määrällä ponneainetta. Vent-
30 tiili-yksiköt kiinnitetään sitten säiliöön.

Esimerkki 10

Valmistetaan seuraavalla tavalla tabletteja, jotka sisältävät kukin 60 mg aktiivista ainetta:

5	Aktiivista ainetta	60 mg
	tärkkelystä	45 mg
	mikrokiteistä selluloosaa	35 mg
	polyvinyyli-pyrrolidonia	
	(10 %:sena vesiliuoksena)	4 mg
10	natriumkarboksimeetyyli-tärkkelystä	4,5 mg
	magnesiumstearaattia	0,5 mg
	talkkia	<u>1 mg</u>
	yhteensä	150 mg

15

Aktiivinen aine, tärkkelys ja selluloosa seulotaan 45 meshⁱⁿ (U.S.) seulan läpi ja sekoitetaan perusteellisesti. Polyvinyyli-pyrrolidoni-liuos sekoitetaan tuloksena olevan jauheen kanssa, joka sitten seulotaan 14 meshⁱⁿ (U.S.) seulan läpi. Näin valmistetut rakeet kuivataan 50-60°C:ssa ja seulotaan 18 meshⁱⁿ (U.S.) seulan läpi. Natriumkarboksimeetyli-tärkkelys, magnesiumstearaatti ja talkki, edeltäkäs in seulottu 60 meshⁱⁿ (U.S.) seulan läpi lisätään sitten rakeisiin, jotka sekoittamisen jälkeen puristetaan tablettikoneessa, jolloin saadaan tabletteja, jotka painavat kukin 150 mg.

20

25

Esimerkki 11

Kapselit, jotka sisältävät kukin 80 mg lääkeainetta, valmistetaan seuraavasti:

30

Aktiivista ainetta	80 mg
tärkkelystä	59 mg
mikrokiteistä selluloosaa	59 mg
magnesiumstearaattia	<u>2 mg</u>
yhteensä	200 mg

35

Aktiivinen aine, selluloosa, tärkkelys ja magnesiumstearaatti sekoitetaan, seulotaan 45 mesh'in (U.S.) seulan läpi ja suljetaan kovagelatiinikapseleihin kulloinkin 200 mg:n määrissä.

5 Esimerkki 12

Peräpuikkoja, jotka sisältävät kukin 225 mg aktiivista ainetta, valmistetaan seuraavasti:

	Aktiivista ainetta	225 mg
10	tyydytettyjä rasvahappoglyseridejä	2,000 mg:aan saakka

Aktiivinen aineosa seulotaan 60 mesh'in (U.S.) seulan läpi ja suspensoidaan tyydytettyihin rasvahappoglyserideihin, jotka on edeltäkäs in sulatettu vaadittavaa minimilämpöä käyttäen. Seos kaadetaan sitten peräpuikkomuottiin, jonka nimelliskapasiteetti on 2 g ja annetaan jäähtyä.

15 Esimerkki 13

20 Suspensioita, jotka sisältävät kulloinkin 50 mg lääkeainetta per 50 ml:n annos, valmistetaan seuraavasti:

	Aktiivista ainetta	50 mg
	natriumkarboksime tyylisel-	
	luloosaa	50 mg
25	siirappia	1,25 ml
	bentseenihappo-liuosta	0,10 ml
	makua parantavaa ainetta	haluttu määrä (q.v.)
	väriainetta	haluttu määrä (q.v.)
	puhdistettua vettä	5 ml:aan saakka

30

Lääkeaine seulotaan 45 mesh'in (U.S.) seulan läpi ja sekoitetaan natriumkarboksime tyyliselluloosaan ja siirapin kanssa tasaisen tahnan muodostamiseksi. Bentseenihappo-liuos, makua parantava aine ja väriaine laimennetaan osalla vettä, joka lisätään sekoittaen. Sitten lisätään riittävä määrä vettä vaaditun tilavuuden saavuttamiseksi.

35

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttö-
 kelpoisia prostaglandiinin synteesin estäjinä, anal-
 geettisina eli kipua lievittävinä aineina, anti-infla-
 matorisina eli tulehdusta estävinä aineina, anti-artriit-
 5 tisina eli niveltulehduksen vastaisina aineina, anti-
 pyreettisina eli kuumetta alentavina aineina ja anti-trom-
 boottisina eli verisuonitukoksia ehkäisevinä aineina.
 Yhdisteet ovat erityisen käyttökelpoisia käytettäessä nii-
 tä analgeettisina ja anti-inflamatorisina aineina. Tämän
 10 lisäksi yhdisteillä on osoitettu olevan vähän fototoksisia
 sivuvaikutuksia.

Monien tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden anal-
 geettinen aktiviteetti on osoitettu käyttämällä hiirillä
 suoritettuja standardi-kiemurtelu-kokeita. Kiemurtelu, jol-
 15 le on tunnusomaista vatsalihaksiston supistuminen, taka-
 raajojen pidentyminen ja vartalon kiertyminen aiheutettiin
 Cox standardi-kokeella albino-uros-hiirille. Hiiriä, joi-
 den paino oli 18-24 g, pidettiin ravinnotta yön ajan ja
 tämän jälkeen niille annettiin testiyhdistettä letkuruo-
 20 kintaa käyttäen maissiöljy-akasia-emulsiossa (5 %) kolme
 tuntia ennen kuin kiemurtelu aiheutettiin annostelemalla
 intraperitoneaalisesti etikkahappoa (0.60 prosenttia).
 Jokainen hoitoryhmä käsitti viisi hiirtä. Kiemurtelujen
 kokonaislukumäärä hoitoryhmälle määritettiin 10 minuutin
 25 tarkkailun aikana, joka alkoi viiden minuutin kuluttua
 etikkahapon annostelusta. Kontrolliryhmällä esiintyi yh-
 teensä 40-60 kiemurtelua tarkkailuaikaa kohti. Seuraava
 taulukko I esittää tyypilliset testitulokset, jotka on
 saatu käyttämällä tämän keksinnön mukaisia varmoja yh-
 30 disteitä. Hiirillä suoritetusta kiemurtelu - kokeesta saa-
 dut tulokset esitetään tehokkaana suun kautta annettava-
 na (p.o.) annoksena mg/kg testattavaa yhdistettä, joka
 tarvitaan aiheutetun kiemurtelun estämiseksi 50-prosen-
 tilla (ED_{50}) koe-eläimistä.

Taulukko I

	Yhdiste esi- merkistä no.	Hiirien kiemurtelu ED ₅₀ (mg./kg. suun kautta annettuna
5	1	11,8*
	2	14,6
	3	14,2
10	4	72,8
	5	8,9
	6	5,6

* 4 tuntia annostuksen jälkeen ED₅₀ oli
15 3.9 mg./kg. suun kautta annettuna

Tunnettu rotilla suoritettu apuaine-niveltulehdus-
testi

20 Tämän keksinnön varmoja yhdisteitä testattiin mi-
tä tulee niiden kykyyn muuttaa takakäpälän turvotusta ja
luuvaurioita, jotka ovat tuloksena apuaineella aiheutetus-
ta ödeemasta rotilla. Tarkoituksena määrittää apuaineella
aiheutetusta niveltulehduksesta johtuva, takakäpälän tur-
votuksen estyminen, on esitetty kaksi tulehdusvaihetta:
25 (1) primaarinen ja sekundaarinen injektoitu takakäpälä
ja (2) sekundaarinen ei-injektoitu takakäpälä, jolloin
tulehdus yleensä alkaa kehittyä noin 11. päivänä siitä
kun tulehdus on aiheutettu injektoituun käpälään.

30 Yksi viiden rotan ryhmä ei saanut minkäänlaista
hoitoa (normaali kontrolli). Apuaine-niveltulehdus aiheu-
tettiin Lewis-Wistar uros-rotille (paino 200-210 g) 1. tes-
tipäivänä ruiskuttamalla kerran oikeaan takakäpäleen jal-
kapohjan alle 0,1 ml 0,5 %:sta suspensiota, joka sisälsi
35 kuumentamalla tuhottua, lyofilisoitua Mycobacterium

tuberculosis¹ia (Calbiochem-Perrigen-C) mineraaliöljyssä (julkaisussa "Winter et. al., Arth. Rheum., 9, 394 - 397 (1966)") kuvatun menetelmän modifiointi.

Ainoastaan ne eläimet, joilla ei-injektoidun kädälän tilavuus oli vähintään 0,5 ml suurempi kuin normaalin kontrollin eläimillä 14. päivänä, valittiin loppukokeeseen. Yksi kymmenen rotan ryhmä ("TB-kontrolli") ei saanut enempää hoitoa. Jokaista testattavaa yhdistettä annosteltiin rotille (kulloinkin 5 rotan ryhmänä) maisinöljy-akasia-emulsiona käyttäen letkuruokintaa ja päivittäisiä suun kautta annettavia annoksia, alkaen 15. päivänä ja jatkuen 29. päivään apuaineinjektiosta (15 annosta). Kädälätilavuudet mitattiin elohopean avulla käyttäen Statham transducer-painemittaria ja digitaali-volttimittaria. Molempien sekä injektoitujen että ei-injektoitujen takakädälien tilavuudet mitattiin 14., 16., 18., 21., 23., 25., 28., ja 30. päivänä. Ei-injektoidun kädälän kädälä-tilavuusmittaukset alkaen 14. päivänä ja jatkuen 30. päivään piirretään tietokoneelle IB-kontrollille, normaalikontrollille ja lääkkeillä hoidetuille eläimille ja määritetään käyrien pinta-alat. Yhteenveto tuloksista on esitetty taulukossa II.

Taulukko II

Ei-injektoidun k p l tilavuuden estyminen tulehdus

5

Päivät 14:sta 30:een

10	Yhdiste esi- merkistä no.	Annos	Estymispro- sentti
		(mg./kg. suun kautta annet- tuna X 15	
	1	25	55
15	2	25	13
	3	25	52
		10	31
	4	25	34
	5	25	40
20	6	10	48

* Estymisprosentilla tarkoitetaan käyrien pinta-alo-
jen (KPA) eroa ei-injektoituihin k p l tilavuuksiin nähden,
piirretty 14., 16., 18., 21., 23., 25., 28. ja 30. päivinä,
seuraavan kaavan mukaisesti:

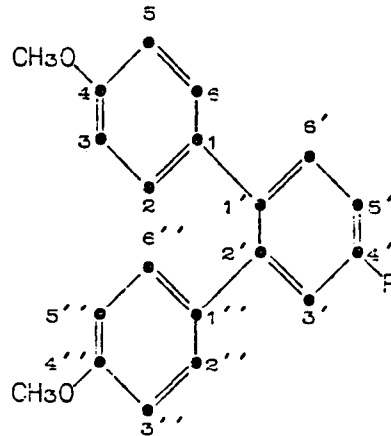
25

$$\text{Estymis \%} = \frac{1 - \frac{(\text{l  kkeill  hoidetun ryhm n KPA}) - (\text{normaalikontrollin KPA})}{(\text{TB-kontrollin KPA}) - (\text{normaalikontrollin KPA})}}{1} \times 100$$

30

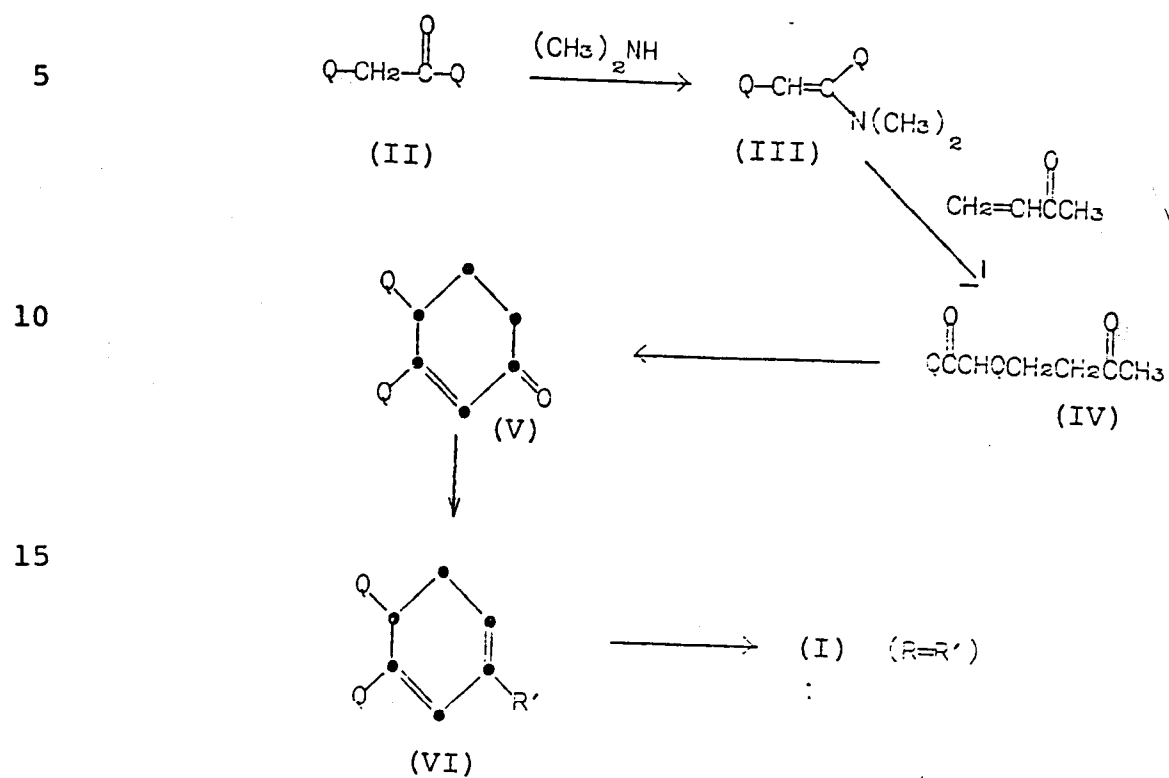
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I),

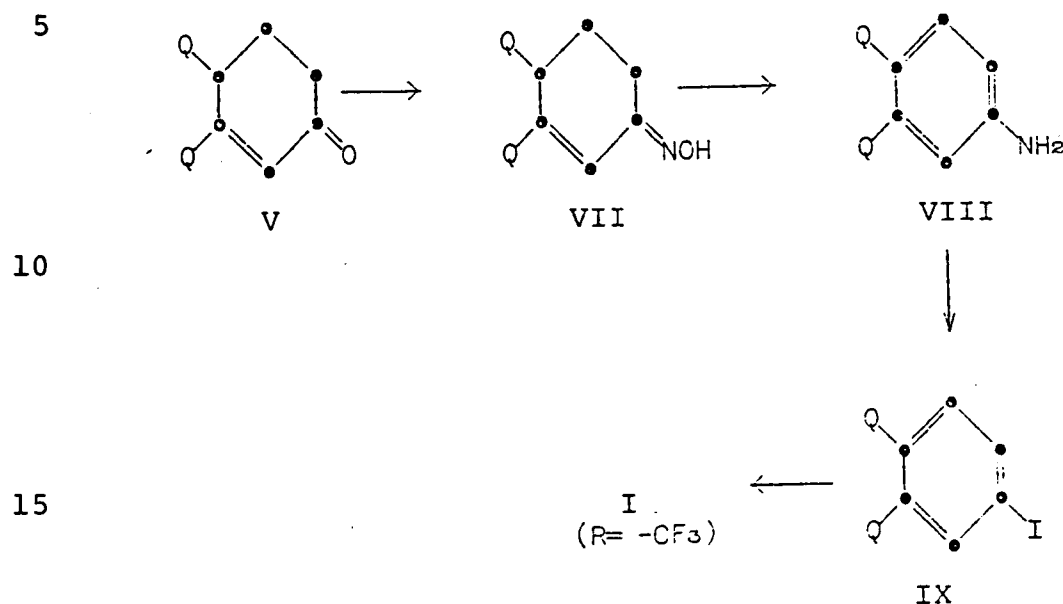


(I)

jossa R on trifluorimetyyli, fenyyli tai jodilla, bromilla, kloorilla, fluorilla tai trifluorimetyylillä substituoitu fenyyli, t u n n e t t u siitä, että
(a) dehydrataan yhdiste, jolla on kaava (VI),

Kaavio I

jossa R' on fenyyli tai jodilla, bromilla, kloorilla, fluorilla tai trifluorimetyylillä substituoitu fenyyli, tai
 25 (b) yhdisteen, jolla on kaava (IX),

Kaavio II

20 jossa R'' on jodi tai jodifenyyli, annetaan reagoida bis(trifluorimetyyli)elohopean, kuparin ja N-metyyli-2-pyrrolidinonin kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1. mukainen menetelmä 4'-trifluorimetyyli-4,4''-dimetoksi-1,1':2',1''-terfenyylin valmistamiseksi.

3. Patenttivaatimuksen 1. mukainen menetelmä 4'-(4-fluorifenyyli)-4,4''-dimetoksi-1,1':2',1''-terfenyylin valmistamiseksi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 4'-(4-kloorifenyyli)-4,4''-dimetoksi-1,1':2',1''-terfenyylin valmistamiseksi.

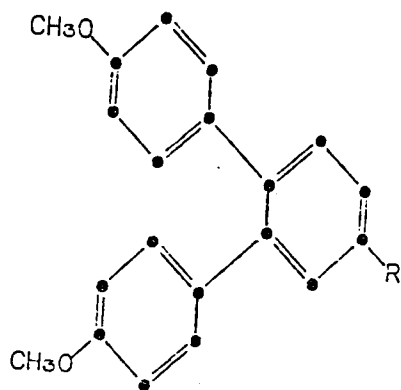
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 4'-(4-bromifenyyli)-4,4''-dimetoksi-1,1':2',1''-terfenyylin valmistamiseksi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 4'-(3-fluorifenyyli)-4,4''-dimetoksi-1,1':2',1''-terfenyylin valmistamiseksi.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä
4'-fenyyli-4,4''-dimetoksi-1,1':2',1''-terfenyylin val-
mistamiseksi.

8. Patenttivaatimuksessa 1. esitetyn menetelmän mu-
5 kaan valmistettu kaavan (I) mukainen yhdiste.

9. Yhdiste, jolla on kaava (VI),

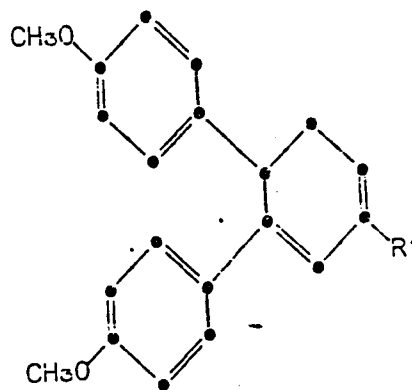


(I)

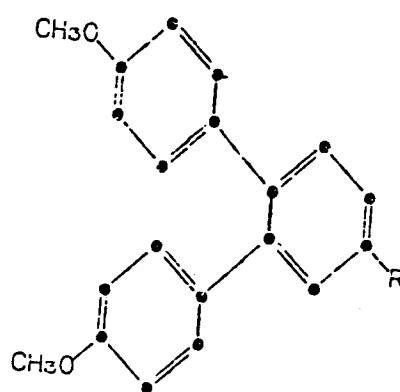
jossa R' fenyyli tai jodilla, bromilla, kloorilla, fluo-
rilla tai trifluorimetyylillä substituoitu fenyyli.

Patentkrav:

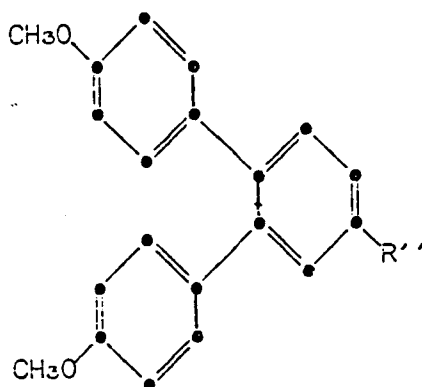
1. Förfarande för framställning av en förening med formeln (I)



vari R är trifluormetyl, fenyl eller fenyl som substituerats med jod, brom, klor, fluor eller trifluormetyl, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t m a n (a) dehydrerar en förening med formeln (VI)



vari R' är fenyl eller fenyl som substituerats med
 job, brom, klor, fluor eller trifluormetyl, eller
 (b) reagerar en förening med formeln (IX)
 (formel) (IX)



vari R'' är jod eller jodfenyl, med bis (trifluormetyl)
 kvicksilver, koppar och N-metyl-2-pyrrolidinon.

2. Förfarande enligt patentkravet 1,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer
 4'-trifluometyl-4,4''-dimetoxi-1,1':2',1''-terfenyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 1,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer
 4'-(fluorfenyl)-4,4''-dimetoxi-1,1':2',1''-terfenyl.

4. Förfarande enligt patentkravet 1,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer
 4'-(4-klorfenyl)-4,4''-dimetoxi-1,1':2',1''-terfenyl.

5. Förfarande enligt patentkravet 1,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer
 4'-(4-bromfenyl)-4,4''-dimetoxi-1,1':2',1''-terfenyl.

6. Förfarande enligt patentkravet 1,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer
 4'-(3-fluorfenyl)-4,4''-dimeroxi-1,1':2',1''-terfenyl.

7. Förfarande enligt patentkravet 1,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer
 4'-fenyl-4,4''-dimetoxi-1,1':2',1''-terfenyl.

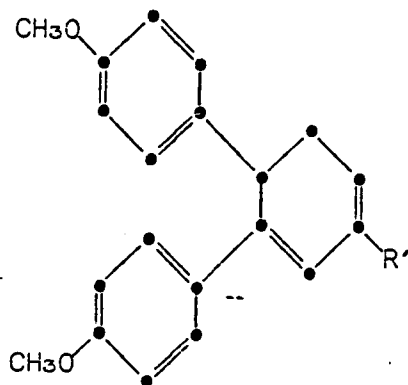
8. Förening med formeln (I) då den framställts

genom förfarandet enligt patentkravet 1.

9. Förening med formeln (VI)

5

10



15

vari R' är fenyl eller fenyl som substituerats med jod, brom, klor, fluor eller trifluormetyl.