

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 915542 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **915542**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C 62/38
C07C 51/42
C07B 57/00
A61K 31/19**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **19.03.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.11.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.11.1991**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **19.03.1991 PCT/CH1991/000064**
Internationell ansökan - International
application

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

27.03.1990 CH 1010/90

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • von Sprecher, Andreas, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Wetter, Hansjürg, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

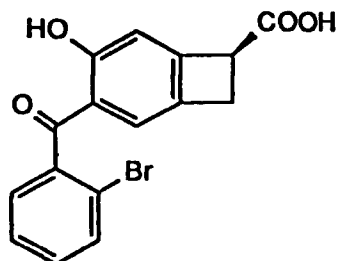
Uusi bentsosykloalkeenikarboksylihapo ja menetelmä sen valmistamiseksi

Ny bensocykloalkeenkarboxylsyra och förfarande för dess framställning

Uusi bentsosykloalkeenikarboksyylihapo ja menetelmä sen valmistamiseksi -

Ny bensocykloalkenkarboxylsyra och förfarande för dess framställning

Keksintö koskee uutta (S)-4-(2-bromibentsoyyl)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapoa, s.o. kaavan



(I),

mukaista yhdistettä vapaassa muodossa tai suolan muodossa, tämän yhdisteen käyttöä, menetelmää tämän yhdisteen valmistamiseksi ja kaavan I mukaista, vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan muodossa esiintyvää yhdistettä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita.

Yhdiste I voi esiintyä suolana, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoisena suolana. Vastaavia suoloja ovat suolat, jotka on muodostettu emästen kanssa. Sopivia emästen kanssa muodostettuja suoloja ovat esim. metallisuolat, kuten alkalimetallisuolat, esim. natrium- tai kaliumsuolat, tai maa-alkalimetallisuolat, esim. kalsium- tai magnesiumsuolat, tai suolat, jotka on muodostettu ammoniakin, orgaanisen amiinin, kuten morfoliinin, tiomorfoliinin, piperidiinin, pyrrolidiinin tai mahdollisesti C-hydroksyloidun alifaattisen amiinin, esim. mono-, di- tai trialempialkyyliamiinin, kuten metyyli-, etyyli- tai dietyyliamiinin, mono-, di- tai trihydroksialempialkyyliamiinin, kuten etanoli-, dietanoli- tai trietanoliamiinin, tris(hydroksimetyyli)metyyliamiinin tai 2-hydroksi-tert-butyyliamiinin, N-(hydroksialempialkyyli)-N,N-dialempialkyyliamiinin, kuten 2-(dimetyyliamino)etanolin, tai N-(polyhydroksialempialkyyli)-N-alempialkyyli-amiinin, kuten D-glukamiinin, tai

kvaternaarisen ammoniumemäksen, kuten kvaternaarisen alifaattisen ammoniumhydroksidin, esim. tetrabutyyliammoniumhydroksidin kanssa. Edelleen keksintö käsittää farmaseuttisiin käyttötarkoituksiin sopimattomat suolat, joita käytetään esim. vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan muodossa esiintyvän yhdisteen I eristämiseksi tai vast. puhdistamiseksi.

Raseeminen 4-(2-bromibentsoyyl)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo, s.o. (R)- ja (S)-4-(2-bromibentsoyyl)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon 1:1-enantiomeeriseos on tunnettu ja sitä ehdotetaan esimerkiksi eurooppalaisessa patenttihakemuksessa n:o 0 132 566 antinosiseptiiviseksi ja anti-inflammatoriseksi lääkeaineen vaikuttavaksi aineeksi, jolla on prostaglandiinisynteesiä estäviä ominaisuuksia. Uudella, vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan muodossa esiintyvällä (S)-4-(2-bromibentsoyyl)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapolla on samoin arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, esim. antinosiseptiivisiä, anti-inflammatorisia ja prostaglandiinisynteesiä estäviä vaikutuksia, joita voidaan laajuudeltaan verrata tunnetun rasemaatin vaikutuksiin. Siten (S)-4-(2-bromibentsoyyl)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapolla on esim. vastaavia haluttuja vaikutuksia Writhing-testimallissa (induktio fenyyli-p-bentsokinonilla) hiireissä [J. Pharmacol. exp. Therap. 125, 237 (1959)], jolloin ED₅₀ on 5 mg/kg p.o., sekä adjuvantti-artriitti-testissä rotassa, jossa saadaan ED₄₀-arvoksi 0,5 mg/kg p.o. Lisäksi tunnettuun rasemaattiin verrattuna keksinnön mukaisesti valmistetulla (S)-enantiomeerillä on kuitenkin yllättäviä terapeuttisia etuja. Etenkin (S)-enantiomeeri kerääntyy vähäisessä määrin rasvakudokseen. Siten vertailukokeet ¹⁴C-leimatulla (S)-4-(2-bromibentsoyyl)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapolla ja ¹⁴C-leimatulla raseemisella 4-(2-bromibentsoyyl)-5-hydroksi-bentsosyklo-

buteeni-1-karboksyylilihapolla rotassa tuottavat tulokseksi, että käytettäessä päivittäin kulloinkin 5 mg/kg p.o. (S)-enantiomeeriä 10 päivän ajan radioaktiivista materiaalia kerääntyy alhaisemmassa konsentraatiossa rasvakudokseen kuin käytettäessä rasemaattia. Tämä on ennen kaikkea vaikuttavan aineen pitkäaikaisen käytön suhteen (S)-enantiomeerin huomattavana terapeuttisena etuna rasemaattiin verrattuna.

Siten vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan muodossa esiintyvää yhdistettä I voidaan käyttää esim. vaikuttavana aineena antinosisepitiivisissä, anti-inflammatorisissa tai prostaglandiinisynteesiä estävissä aineissa, joita käytetään esim. tulehdusten, kuten reumaattisperäisten tulehdussairauksien, esim. kroonisen artriitin hoitamiseksi. Keksinä koskee siten vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan muodossa esiintyvän yhdisteen I käyttöä vastaavien lääkeaineiden valmistamiseksi ja tulehdusten, esim. reumaattisperäisten tulehdussairauksien, esim. kroonisen artriitin hoitamiseksi. Lääkeaineiden valmistukseen kuuluu myös vaikuttavien aineiden teollinen valmistus.

Eurooppalaisessa patenttihakemuksessa n:o 0 132 566 on esitetty, että raseeminen 4-(2-bromibentsoyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylilihapo voidaan erottaa tunnettujen menetelmien mukaisesti enantiomeereiksi, esimerkiksi saattamalla reagoimaan "raseemisen hapon kanssa suoloja muodostavan optisesti aktiivisen emäksen kanssa ja erottamalla tällä tavalla saadut suolat, esim. niiden erilaisten liukenevuuksien perusteella diastereomeereiksi, joista antipodit voidaan vapauttaa sopivien aineiden vaikutuksessa". Eurooppalaisessa patenttihakemuksessa n:o 0 132 566 ei ole kuitenkaan lähempiä tietoja käytettävän optisesti aktiivisen emäksen laadusta. Jos käytetään esim. kiniiniä optisesti aktiivisena emäksenä ja työskennellään

jakokiteytyksen tavanomaisten menetelmien mukaisesti, saadaan vain kohtuullisia (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon saantoja (ks. vertailuesimerkki 1). Myöskään kiteyttämisvaiheiden määrää nostamalla ei voida lisätä halutun (S)-enantiomeerin saantoa (ks. vertailuesimerkki 2).

Nyt on yllättävästi todettu, että (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo saadaan suurella....täydellisellä, esimerkiksi vähintään 85%:isella, s.o. 85%:isella - 100%:isella, kuten esim. 90%:isella - n. 99%:isella, esimerkiksi vähintään 92%:isellä optisella puhtaudella yli 90 %:n saantoina teoreettisesta, kun raseeminen 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo saatetaan reagoimaan alkoholisessa liuottimessa n. 6 - n. 48 tunnin ajaksi korotetussa lämpötilassa kiniinin vähintään ekvimolaarisen määrän kanssa, erotetaan reaktioseoksesta välittömänä reaktiotuotteena kiteisenä saostuva (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon kiniinisuola ja vapautetaan tästä suolasta happokäsittelyllä tavanomaisella tavalla (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo.

Keksinnön kohteena on edelleen tästä syystä uusi menetelmä vapaassa muodossa tai suolan muodossa esiintyvän yhdisteen I valmistamiseksi, joka menetelmä on tunnettu siitä, että raseeminen 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo saatetaan reagoimaan alkoholisessa liuottimessa n. 6 - n. 48 tunnin ajaksi korotetussa lämpötilassa kiniinin vähintään ekvimolaarisen määrän kanssa, erotetaan reaktioseoksesta välittömänä reaktiotuotteena kiteisenä saostuva (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon kiniinisuola ja vapautetaan tästä suolasta happokäsittelyllä tavanomaisella tavalla (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydrok-

si-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo ja muunnetaan tämä vapaa happo haluttaessa suolaksi.

Alkoholisina liuottimina tulevat kysymykseen etenkin alempi alkanolit, s.o. C_1 - C_7 -alkanolit, kuten C_1 - C_4 -alkanolit, esimerkiksi metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli tai butanoli, etenkin etanoli. Alkoholisen liuottimen määrä ei ole kriittinen; tarvitaan kuitenkin vähintään komponenttien täydelliseen liukenemiseen tarvittava alkoholimäärä. Raseemisen 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon g:aa kohden suositellaan esimerkiksi n. 8 - n. 50 ml, etenkin n. 20 - n. 30 ml alkoholista liuotinta.

Reaktioaika on n. 6 - n. 48 tuntia, useimmissa tapauksissa edullisesti n. 12 - n. 24 tuntia.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen, mikäli se on selvästi korkeampi kuin huoneen lämpötila. Edullisesti työskennellään esimerkiksi n. 50 - n. 120°C:n lämpötila-alueella, erityisesti n. 60 - n. 90°C:ssa, etenkin käytetyn alkoholisen liuottimen kiehumislämpötilassa.

Kiniinimäärä ei ole kriittinen, mikäli käytetään vähintään ekvimolaarinen määrä kiniiniä. Esimerkiksi 1,0-kertainen - n. 1-5-kertainen, edullisesti n. 1,05-kertainen - n. 1,3-kertainen, etenkin n. 1,15-kertainen - n. 1,25-kertainen molaarinen määrä kiniiniä on osoittautunut edulliseksi.

Menetelmän mukaisesti (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon välittömänä reaktiotuotteena kiteisenä saostuvan kiniinisuolan erottaminen reaktioseoksesta tapahtuu tavanomaisella tavalla, esimerkiksi suodattamalla, imusuodattamalla tai sentrifugoimalla.

(S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon vapauttaminen käsittelemällä hapolla sen menetelmän mukaisesti saatu kiniinisuola tapahtuu tavanomaisella tavalla, esimerkiksi käsittelemällä mineraalihakolla, kuten halogeenivetyhapolla, esim. suolahapolla. Tällöin käytetään vähintään ekvimolaarinen, s.o. vähintään 1-kertainen, esimerkiksi n. 2-kertainen - n. 10-kertainen, etenkin n. 2-kertainen - n. 5-kertainen molaarinen happomäärä ja työskennellään edullisesti kaksifaasijärjestelmässä, joka on muodostettu vedestä ja veteen sekoittumattomasta tai ainoastaan osittain veteen sekoittuvasta orgaanisesta liuottimesta, kuten alifaattisesta alkoholista, kuten C₄-C₇-alkanolista, esim. butanolista, isobutanolista, sek-butanolista, tert-butanolista tai pentanolista, heksanolista tai heptanolista, alemmasta rasvahappoesteristä, kuten C₂-C₇-alkaanihappo-C₁-C₄-alkyyliesteristä, esim. etikkahappoetyyliesteristä, aromaattisesta tai aralifaattisesta hiilivedystä, esim. bentseenistä tai sen alkyyli johdannaisesta, kuten tolueenista tai ksyleenistä, halogenoidusta alifaattisesta hiilivedystä, kuten halogeeni-C₁-C₄-alkaanista, esim. di- tai trikloorimetaanista, tai alifaattisesta eetteristä, kuten di-C₁-C₄-alkyylietteristä, esim. tert-butyyli-metyylietteristä.

Keksinnön mukaisen menetelmän eräässä edullisessa suoritustemuodossa liuosta, jossa on raseemista 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappoa ja 1,0-kertainen - n. 1,5-kertainen molaarinen määrä kiniiniä, s.o. hapon kg:aa kohden 0,94 - n. 1,41 kg kiniiniä, lämmitetään C₁-C₄-alkanolin n. 8-kertaisessa - n. 50-kertaisessa tilavuusmäärässä, s.o. hapon kg:aa kohden n. 8 - n. 50 l C₁-C₄-alkanolia, n. 6 - n. 48 tunnin ajan n. 60 - n. 90°C:ssa, erotetaan (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon välittömänä reaktiotuotteena kiteisenä saostuva kiniinisuola tavanomaisella tavalla reaktioseoksesta ja vapautetaan (S)-

4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo tavanomaisella tavalla käsittelemällä hapolla sen menetelmän mukaisesti saatu kiniinisuola.

Keksinnön mukaisen menetelmän eräässä erittäin edullisessa suoritusmuodossa liuosta, jossa on raseemista 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappoa ja n. 1,05-kertainen - n. 1,3-kertainen molaarinen määrä kiniiniä, s.o. hapon kg:aa kohden 0,99 - n. 1,22 kg kiniiniä, lämmitetään etanolin n. 20-kertaisessa - n. 30-kertaisessa tilavuusmäärässä, s.o. hapon kg:aa kohden n. 20 - n. 30 l etanolia, n. 12 - n. 24 tunnin ajan etanolin kiehumislämpötilassa, erotetaan (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon välittömänä reaktiotuotteena kiteisenä saostuva kiniinisuola tavanomaisella tavalla reaktioseoksesta ja vapautetaan (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo käsittelemällä sen menetelmän mukaisesti saatu kiniinisuola n. 2-kertaisella - n. 5-kertaisella molaarisella määrällä suolahappoa kaksifaasijärjestelmässä, joka on muodostettu vedestä ja tert-butyyylimetyylieetteristä.

Menetelmän mukaisesti saatava vapaa (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla sen joksikin suolaksi, esim. saattamalla vapaan hapon liuos reagoimaan sopivassa liuottimessa tai liuotinseoksessa emäksen, kuten alkalimetallihydroksidin, metallikarbonaatin tai -vetykarbonaatin, ammoniakin tai jonkin muun edellä mainitun suolan muodostavan emäksen, tai sopivan ioninvaihdinreagenssin kanssa.

Menetelmän tavasta tai vast. reaktio-olosuhteista riippuen yhdiste I voidaan saada vapaassa muodossa tai suolan muodossa. Johtuen vapaassa muodossa ja suolajensa muodossa

esiintyvän yhdisteen läheisestä suhteesta tarkoitetaan edellä ja seuraavassa vapaalla yhdisteellä I tai sen suoloilla merkityksen- ja tarkoituksenmukaisesti mahdollisesti myös vastaavia suoloja tai vast. vapaata yhdistettä I.

Yhdiste I, mukaanlukien sen suolat, voidaan saada myös hydraattien muodossa ja/tai ne voivat sisältää muita, esim. kiteytykseen käytettyjä liuottimia.

Keksinnön kohteena ovat myös menetelmän ne sovellutusmuodot, joissa lähdetään menetelmän jossakin vaiheessa välituotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat vaiheet.

Uudet välituotteet yhdisteen I valmistamiseksi, niiden käyttö ja menetelmä niiden valmistamiseksi muodostavat samoin keksinnön kohteen.

Yhdistettä I ja sen farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja voidaan käyttää, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoisten valmisteiden muodossa ihmisen tai eläimen hoitamiseksi profylaktisesti ja/tai terapeuttisesti, etenkin antinosiseptiivisinä, anti-inflammatorisina ja prostaglandiinisynteesiä estävinä aineina.

Keksinnön kohteena ovat siten myös farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät vaikuttavana aineena vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan muodossa esiintyvää yhdistettä I, sekä menetelmää niiden valmistamiseksi. Nämä farmaseuttiset valmisteet on tarkoitettu enteraaliseen, kuten oraaliseen, edelleen rektaaliseen, tai parenteraaliseen käyttöön lämminverisille, jolloin ne sisältävät farmakologisen vaikuttavan aineen yksinään tai yhdessä tavanomaisten farmaseuttisten apuaineiden kanssa. Farmaseuttiset valmisteet sisältävät esim. n. 0,1 - 100 %, etenkin n. 1 - n. 50 % vaikuttavaa ainetta. Enteraaliseen

tai vast. parenteraaliseen käyttöön tarkoitettuja farmaseuttisia valmisteita ovat esim. sellaiset, jotka ovat annosyksikkömuodoissa, kuten rakeet, tabletit, kapselit, suppositoriot, edelleen ampullit. Nämä valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisten sekoitus-, granulointi-, rakeistus-, liuotus- tai lyofilisointimenetelmien avulla. Näin voidaan saadaan oraaliseen käyttöön tarkoitettuja farmaseuttisia valmisteita siten, että vaikuttava aine yhdistetään kiinteiden kantoaineiden kanssa, saatu seos granuloidaan mahdollisesti, ja seos tai vast. granulaatti käsitellään tableteiksi tai raeytimiksi, haluttaessa tai tarvittaessa sopivien apuaineiden lisäämisen jälkeen.

Sopivia kantoaineita ovat etenkin täyteaineet, kuten sokerit, esim. laktoosi, sakkaroosi, manniitti tai sorbiitti, selluloosavalmisteet ja/tai kalsiumfosfaatit, esim. trikalsiumfosfaatti tai kalsiumvetyfosfaatti, edelleen sideaineet, kuten tärkkelysliisteri, jolloin käytetään esim. maissi-, vehnä-, riisi- tai perunatärkkelystä, gelatiini, traganttikumi, metyylliselluloosa ja/tai polyvinyylipyrrolidoni, ja haluttaessa hajotusaineet, kuten yllä mainitut tärkkelykset, edelleen karboksimetyylitärkkelys, silloitettu polyvinyylipyrrolidoni, agar tai algiinihappo tai sen suola, kuten natriumalginaatti. Apuaineita ovat ensisijassa juoksevuudensäätö- ja voiteluaineet, esim. piihappo, talkki, steariinihappo tai sen suolat, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatti ja/tai polyetyleeniglykoli. Raeytimet voidaan varustaa sopivilla, mahdollisesti mahanestettä kestävillä päällysteillä, jolloin käytetään mm. konsentroituja sokeriliuoksia, jotka sisältävät mahdollisesti arabikumia, talkkia, polyvinyylipyrrolidonia, polyetyleeniglykolia ja/tai titaanidioksidia, tai sopivissa orgaanisissa liuottimissa tai liuotinseoksissa olevia lakaliuoksia, tai mahanestettä kestävien päällysteiden valmistamiseksi sopivien selluloosavalmisteiden, kuten ase-

tyyliselluloosaftalaatin tai hydroksipropyylimetyyylisel-luloosaftalaatin liuoksia. Tabletteihin tai raepäällysteisiin voi olla lisätty väriaineita tai pigmenttejä esim. erilaisten vaikuttavan aineen annosten tunnistamiseksi tai merkitsemiseksi.

Muita oraalisesti käytettäviä farmaseuttisia valmisteita ovat pistokapselit, jotka on valmistettu gelatiinista, sekä pehmeät, suljetut kapselit, jotka on valmistettu gelatiinista ja pehmentimestä, kuten glyserolista tai sorbiitista. Pistokapselit voivat sisältää vaikuttavan aineen granulaatin muodossa, esim. sekoitettuna täyteaineiden, kuten laktoosin, sideaineiden, kuten tärkkelysten ja/tai liukuaineiden, kuten talkin tai magnesiumstearaatin ja mahdollisesti stabilisaattoreiden kanssa. Pehmeissä kapseleissa vaikuttava aine on liuotettu tai suspendoitu mieluummin sopiviin nesteisiin, kuten rasvaisiin öljyihin, parafiiniöljyyn tai nestemäisiin polyetyleeniglykoleihin, jolloin voi olla lisätty myös stabilisaattoreita.

Rektaalisesti käytettävinä farmaseuttisina valmisteina tulevat kysymykseen esim. suppositoriot, jotka koostuvat vaikuttavan aineen ja suppositorioperusmassan yhdistelmästä. Suppositorioperusmassaksi soveltuvat esim. luonnolliset tai synteettiset triglyseridit, parafiinihiilivedyt, polyetyleeniglykolit tai korkeammat alkanolit. Edelleen voidaan käyttää myös gelatiinista valmistettuja rektaalikapseleita, jotka sisältävät vaikuttavan aineen ja perusmassan yhdistelmästä. Perusmassa-aineina tulevat kysymykseen esim. nestemäiset triglyseridit, polyetyleeniglykolit tai parafiinihiilivedyt.

Parenteraaliseen käyttöön soveltuvat ensisijassa vesiliukoisessa muodossa esiintyvän vaikuttavan aineen, esim. vesiliukoisen suolan vesiliuokset, edelleen vaikuttavan aineen suspensiot, kuten vastaavat öljyiset injektiosuspen-

siot, jolloin käytetään sopivia lipofiilisiä liuottimia tai apuaineita, kuten rasvaisia öljyjä, esim. seesamiöljyä, tai synteettisiä rasvahappoestereitä, esim. etyylioleaattia, tai triglyseridejä, tai vesipitoiset injektiosuspensiot, jotka sisältävät viskositeettia parantavia aineita, esim. natriumkarboksimeetyyliselluloosaa, sorbiittia ja/tai dekstraania ja mahdollisesti myös stabilisaattoreita.

Vaikuttavan aineen annostus voi riippua erilaisista tekijöistä, kuten antotavasta, lämmilverisen lajista, iästä ja/tai yksilöllisestä tilasta. Normaalitapauksessa n. 75 kg painavalle potilaalle ehdotetaan oraalisessa käytössä n. 10 - n. 250 mg:n likimääräistä päiväannosta.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat edellä selitettyä keksintöä rajoittamatta kuitenkaan millään tavalla sen laajuutta. Lämpötilat on esitetty celsius-asteina.

Suorituseseimerkki:

a) 3,47 g (10 mmoolia) raseemista 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksylihappoa liuotetaan 40 ml:aan absoluuttista etanolia. Lämmitetään 70°:seen ja sitten lisätään liuos, jossa on 3,89 g (12 mmoolia) kiniiniä 40 ml:ssa absoluuttista etanolia. Seoksen lämpötila laskee 58°:seen. Reaktioseosta kuumennetaan sekoittaen palautusjäähdytyslämpötilaan (sisälämpötila: 77°). N. 30 minuutin kuluttua astian seinämää alkaa erottua kiteitä. Seosta kuumennetaan edelleen 20,5 tunnin ajan sekoittaen palautusjäähdyttäen, annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan, imusuodatetaan ja pestään suodatusjäänös kaksi kertaa kulloinkin 5 ml:lla absoluuttista etanolia ja kuivatetaan vakiopainoon. Näin saadaan 6,31 g (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksylihapon kiniinisuoletta [saanto: 94,1 % teoreettisesta; (S):(R)-suhde HPLC-analyysin mukaisesti: $\geq 96:4$].

b) Suspensioon, jossa on 61,5 g (91,7 mmoolia) vaiheen a) mukaisesti saatua (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksibentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon kiniinisuolaa 200 ml:ssa tert-butyyylimetyylietteriä, lisätään sekoittaen 0°:ssa 100 ml 2 N-suolahappoa. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasia ravistellaan tert-butyyylimetyylietterin (20 ml) kanssa. Orgaaniset faasit yhdistetään, pestään neutraaliksi vedellä, kuivatetaan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännöksenä saadaan 35,2 g erittäin viskoosia kellertävää öljyä, joka sisältää vielä hiukan liuotinta ja kiteytetään heksaanista. Näin saadaan 31,4 g (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksibentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappoa [sp. 104 - 105°; $[\alpha]_D^{20}$: -24,8° (1 % CHCl₃:ssa); (S):(R)-suhde HPLC-analyysin mukaisesti: $\geq 96:4$]. Molempien vaiheiden kokonaissaanto on 93,1 % teoreettisesta.

Vertailuesimerkki 1: 17,35 g (50,1 mmoolia) raseemista 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksibentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappoa suspendoidaan 250 ml:aan absoluuttista etanolia. Suspensio lämmitetään 40°:seen, lisätään 8,5 g (26,2 mmoolia) kiniiniä ja seosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä. 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksibentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon kiniinisuola alkaa saostua jo 60 - 65°:ssa. Reaktioseosta sekoitetaan 5 minuutin ajan palautusjäähdyttämällä, sitten sen annetaan jäähtyä tunnin kuluessa huoneen lämpötilaan, valkoinen suspensio imusodatetaan, suodatuskakku pestään 2 kertaa kulloinkin 30 ml:lla absoluuttista etanolia ja sitten se imetään kuivaksi. Näin saadaan 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksibentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon kiniinisuola (kiteyttämisen vaihe 1). Tämä suola liuotetaan 200 ml:aan etikkahappoetyyliesteriä ja liuosta ravistellaan 2 N-suolahapon (100 ml) kanssa, pestään kaksi kertaa kulloinkin 50 ml:lla vettä, kuivatetaan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Näin saatu 4-(2-bromibentsoyyli)-

5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo (kiteyttämismisvaihe 1) liuotetaan 100 ml:aan absoluuttista etanolia, liuokseen lisätään 8,1 g (25 mmoolia) kiniiniä ja reaktioseos kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilaan ja sekoitetaan 5 minuutin ajan palautusjäähdyttäen. Reaktioseoksen annetaan jäähtyä tunnin kuluessa huoneen lämpötilaan, sitten se imusuodatetaan, suodatuskaku pestään kaksi kertaa kulloinkin 20 ml:lla absoluuttista etanolia ja imetään kuivaksi. Näin saadaan (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon kiniini-suola (kiteyttämismisvaihe 2). Tämä suola liuotetaan 200 ml:aan etikkahappoetyyliesteriä ja liuosta ravistellaan 2 N-suolahapon (100 ml) kanssa, pestään kaksi kertaa kulloinkin 50 ml:lla vettä, kuivatetaan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Näin saatu raaka (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo (kiteyttämismisvaihe 2) liuotetaan dietyylieetteriin ja liuokseen lisätään petrolieetteriä, kunnes se alkaa sameta. Seosta sekoitetaan jonkin aikaan, sitten se imusuodatetaan ja suodatuskakkua kuivatetaan yön ajan alennetussa paineessa 40°:ssa. Näin saadaan 4,7 g puhdasta (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappoa [α _D²⁰: -24,1° ± 1,1°; (S):(R)-suhde HPLC-analyysin mukaisesti: ≥ 99:1; kokonaissaanto: 27,1 % teoreettisesta].

Vertailuesimerkki 2: 34,7 g (100 mmoolia) raseemista 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappoa liuotetaan 800 ml:aan absoluuttista etanolia. Liuos lämmitetään 40°:seen, lisätään 32,4 g (100 mmoolia) kiniiniä ja reaktioseos kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilaan. 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon kiniinisuola alkaa saostua jo 70°:ssa. Reaktioseosta sekoitetaan 5 minuutin ajan palautusjäähdyttäen, sitten sen annetaan jäähtyä tunnin kuluessa 35°:seen, valkoinen suspensio imusuodatetaan,

suodatuskakku pestään kaksi kertaa kulloinkin 100 ml:lla absoluuttista etanolia ja sitten se imetään kuivaksi. Näin saadaan 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon kiniinisuo-la (kiteyttämisvaihe 1). Tämä suola liuotetaan 200 ml:aan etikkahappoetyyliesteriä ja liuosta ravistellaan 2 N-suolahapon (200 ml) kanssa, pestään kaksi kertaa kulloinkin 50 ml:lla vettä, kuivate-taan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Näin saadaan 24 g 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hyd-roksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappoa (kiteyttämis-vaihe 1). Tämä happo liuotetaan 800 ml:aan absoluuttista etanolia, liuokseen lisätään 22,4 g (69 mmoolia) kiniiniä ja reaktioseos kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilaan ja sitä sekoitetaan 5 minuutin ajan palautusjäähdyttäen. Reaktioseoksen annetaan jäähtyä tunnin kuluessa 35°:seen, sitten se imusuodatetaan, suodatuskakku pestään kaksi ker-taa kulloinkin 60 ml:lla absoluuttista etanolia ja imetään kuivaksi. Näin saadaan 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon kiniinisuo-la (ki-teyttämisvaihe 2). Tämä suola liuotetaan 200 ml:aan etikkahappoetyyliesteriä ja liuosta ravistellaan 2 N-suo-lahapon (135 ml) kanssa, pestään kaksi kertaa kulloinkin 50 ml:lla vettä, kuivatetaan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Näin saadaan 17 g 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-kar-boksyylihappoa (kiteyttämisvaihe 2). Tämä happo liuotetaan 800 ml:aan absoluuttista etanolia, liuokseen lisätään 15,9 g (49 mmoolia) kiniiniä ja reaktioseos kuumennetaan palau-tusjäähdytyslämpötilaan ja sekoitetaan 5 minuutin ajan pa-lautusjäähdyttäen. Reaktioseoksen annetaan jäähtyä tunnin kuluessa 35°:seen, sitten se imusuodatetaan, suodatuskak-ku pestään kaksi kertaa kulloinkin 60 ml:lla absoluuttista etanolia ja imetään se kuivaksi. Näin saadaan 4-(2-bromi-bentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyyliha-pon kiniinisuo-la (kiteyttämisvaihe 3). Tämä suola liuote-taan 200 ml:aan etikkahappoetyyliesteriä ja liuosta ravis-

tellaan 2 N-suolahapon (98 ml) kanssa, pestään kaksi kertaa kulloinkin 40 ml:lla vettä, kuivatetaan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Näin saadaan 14 g 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappoa (kiteyttämisvaihe 3). Tämä happo liuotetaan 800 ml:aan absoluuttista etanolia, liuokseen lisätään 13,1 g (40 mmoolia) kiniiniä ja reaktioseos kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilaan ja sitä sekoitetaan 5 minuutin ajan palautusjäähdyttäen. Reaktioseoksen annetaan jäähtyä tunnin kuluessa 35°:seen, sitten se imusuodatetaan, suodatuskaku pestään kaksi kertaa kulloinkin 60 ml:lla absoluuttista etanolia ja sitten se imetään kuivaksi. Näin saadaan (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon kiniinisuo-la (kiteyttämisvaihe 4). Tämä suola liuotetaan 200 ml:aan etikkahappoetyyliesteriä ja liuosta ravistellaan 2 N-suolahapon (81 ml) kanssa, pestään kaksi kertaa kulloinkin 40 ml:lla vettä, kuivatetaan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Näin saadaan 10,5 g raakaa (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappoa (kiteyttämisvaihe 4). Tämä happo liuotetaan dietyylieetteriin ja liuokseen lisätään petrolieetteriä, kunnes se alkaa sameta. Seosta sekoitetaan jonkin aikaa, sitten se imusuodatetaan ja suodatuskakkua kuivatetaan yön ajan alennetussa paineessa 40°:ssa. Näin saadaan 8,8 g puhdasta (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappoa [sp. 103 - 104°; $[\alpha]_D^{20}$: $-26,1^\circ \pm 1,0^\circ$; (S):(R)-suhde HPLC-analyysin mukaisesti: $\geq 99,5:0,5$; kokonaissaanto: 25,4 % teoreettisesta].

Valmiste-esimerkki 1: Tabletit, jotka sisältävät vaikuttavana aineena 50 mg (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappoa tai sen suolaa, esim. natriumsuolaa, voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus (10.000 tablettia):

vaikuttavaa ainetta	500,0 g
laktoosia	500,0 g
perunatärkkelystä	352,0 g
gelatiinia	8,0 g
talkkia	60,0 g
magnesiumstearaattia	10,0 g
piidioksidia (korkeadisperssiä)	20,0 g
etanolia	q.s.

Vaikuttava aine sekoitetaan laktoosin ja perunatärkkelyksen (292 g) kanssa ja seos kostutetaan gelatiinin etanolisella liuoksella ja granuloidaan seulan läpi. Kuivattamisen jälkeen lisätään sekoittaen loput tärkkelyksestä, magnesiumstearaatti, talkki ja piidioksidi ja seos puristetaan tableteiksi, jotka painavat kukin 145 mg ja joiden vaikuttavan aineen pitoisuus on 50 mg ja jotka voi olla varustettu haluttaessa jakourilla annostelun hienompaa soveltamista varten.

Valmiste-esimerkki 2: Lakkatabletit, jotka sisältävät vaikuttavana aineena 100 mg (S)-4-(2-bromibentsoyyl)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappoa tai sen suolaa, esim. natriumsuolaa, voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus (1000 lakkatablettia):

vaikuttavaa ainetta	100,0 g
laktoosia	100,0 g
maissitärkkelystä	70,0 g
talkkia	8,5 g
kalsiumstearaattia	1,5 g
hydroksipropyylimetyyliselluloosaa	2,36 g
sellakkaa	0,64 g
vettä	q.s.
dikloorimetaania	q.s.

Vaikuttava aine, laktoosi ja 40 g maissitärkkelystä sekoitetaan. Seos kostutetaan liisterillä, joka on valmistettu 15 g:sta maissitärkkelystä ja vedestä (lämmittäen), ja granuloidaan. Granulaatti kuivatetaan ja granulaattiin lisätään sekoittaen loput maissitärkkelyksestä, talkki ja kalsiumstearaatti. Seos puristetaan tableteiksi (paino: 280 mg) ja nämä lakataan hydroksipropyylimetyyliselluloosan ja sellakan liuoksella dikloorimetaanissa (lakkatablettien lopullinen paino: 283 mg).

Valmiste-esimerkki 3: Gelatiinipistokapselit, jotka sisältävät vaikuttavana aineena 100 mg (S)-4-(2-bromibentsoyyl)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappoa tai sen suolaa, esim. natriumsuolaa, voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus:

vaikuttavaa ainetta	100,0 g
laktoosia	250,0 g
mikrokiteistä selluloosaa	30,0 g
natriumlauryylisulfaattia	2,0 g
magnesiumstearaattia	8,0 g

Natriumlauryylisulfaatti seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 0,2 mm, lyofilisoituun vaikuttavaan aineeseen. Molemmat komponentit sekoitetaan perusteellisesti keskenään. Sitten seulotaan mukaan ensin laktoosi seulalla, jonka silmäkoko on 0,6 mm, ja tämän jälkeen mikrokiteinen selluloosa seulalla, jonka silmäkoko on 0,9 mm. Sitten nämä neljä komponenttia sekoitetaan keskenään perusteellisesti 10 minuutin kuluessa. Lopuksi seulotaan mukaan magnesiumstearaatti seulalla, jonka silmäkoko on 0,8 mm. Sekoitetaan edelleen (3 minuuttia), minkä jälkeen kulloinkin 390 mg saatua valmistetta täytetään gelatiinipistokapseleihin, joiden koko on 0.

Valmiste-esimerkki 4: Injektio- tai infuusioliuos, joka sisältää vaikuttavana aineena (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappoa tai sen suolaa, esim. natriumsuolaa, voidaan valmistaa seuraavasti:

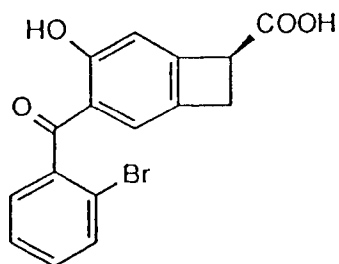
Koostumus (1000 ampullia):

vaikuttavaa ainetta	5,0 g
natriumkloridia	22,5 g
fosfaattipuskuriliuosta (pH: 7,4)	300,0 g
demineralisoitua vettä	ad 2500,0 ml

Vaikuttava aine ja natriumkloridi liuotetaan 1000 ml:aan demineralisoitua vettä. Liuos suodatetaan mikrosuodattimen läpi. Suodokseen lisätään fosfaattipuskuri ja seos täydennetään demineralisoidulla vedellä 2500 ml:aan. Annosyksikkömuotojen valmistamiseksi kulloinkin 2,5 ml seosta täytetään lasiampulleihin, jotka sisältävät sitten kulloinkin 5 mg vaikuttavaa ainetta.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon, s.o. kaavan



(I),

mukaisen yhdisteen valmistamiseksi vapaassa muodossa tai suolan muodossa, t u n n e t t u siitä, että raseeminen 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo saatetaan reagoimaan alkoholisessa liuottimessa n. 6 - n. 48 tunnin ajaksi korotetussa lämpötilassa kiniinin vähintään ekvimolaarisen määrän kanssa, erotetaan reaktioseoksesta välittömänä reaktiotuotteena kiteisenä saostuva (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon kiniinisuola ja vapautetaan tästä suolasta happokäsittelyllä tavanomaisella tavalla (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo ja muunnetaan tämä vapaa happo haluttaessa suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alkoholisena liuottimena käytetään C₁-C₇-alkanolia.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alkoholisena liuottimena käytetään C₁-C₄-alkanolia.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alkoholisena liuottimena käytetään metanolia, etanolia, propanolia, isopropanolia tai butanolia.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alkoholisena liuottimena käytetään etanolia.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että raseemisen 4-(2-bromibentsoyyl)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon g:aa kohden käytetään n. 8 - n. 50 ml alkoholista liuotinta.

7. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että raseemisen 4-(2-bromibentsoyyl)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon g:aa kohden käytetään n. 20 - n. 30 ml alkoholista liuotinta.

8. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että raseeminen 4-(2-bromibentsoyyl)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo saatetaan reagoimaan kiniinin kanssa n. 12 - n. 24 tunnin ajaksi.

9. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että raseeminen 4-(2-bromibentsoyyl)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo saatetaan reagoimaan kiniinin kanssa n. 50 - n. 120°C:n lämpötila-alueella.

10. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että raseeminen 4-(2-bromibentsoyyl)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo saatetaan reagoimaan käytetyn alkoholisen liuottimen kiehumislämpötilassa ts. n. 60 - n. 90°C:n lämpötila-alueella kiniinin 1,0-kertaisen - n. 1,5-kertaisen molaarisen määrän kanssa.

soyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo saatetaan reagoimaan kiniinin kanssa käytetyn alkoholisen liuottimen kiehumislämpötilassa.

12. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että raseeminen 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo saatetaan reagoimaan kiniinin 1,0-kertaisen - n. 1,5-kertaisen molaarisen määrän kanssa.

13. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että raseeminen 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo saatetaan reagoimaan kiniinin n. 1,05-kertaisen - n. 1,3-kertaisen molaarisen määrän kanssa.

14. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että raseeminen 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo saatetaan reagoimaan kiniinin n. 1,15-kertaisen - n. 1,25-kertaisen molaarisen määrän kanssa.

15. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että välittömänä reaktiotuotteena kiteisenä saostuva (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon kiniinisuola erotetaan reaktioseoksesta suodattamalla.

16. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että välittömänä reaktiotuotteena kiteisenä saostuva (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon kiniinisuola erotetaan reaktioseoksesta imusuodattamalla.

17. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että välittömänä reaktiotuotteena

kiteisenä saostuva (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon kiniinisuola erotetaan reaktioseoksesta sentrifugoimalla.

18. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon vapauttaminen sen menetelmän mukaisesti saadusta kiniinisuolasta tapahtuu käsittelemällä mineraalihapolla.

19. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon vapauttaminen sen menetelmän mukaisesti saadusta kiniinisuolasta tapahtuu käsittelemällä halogeenivetyhapolla.

20. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon vapauttaminen sen menetelmän mukaisesti saadusta kiniinisuolasta tapahtuu käsittelemällä suolahapolla.

21. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 20 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vapautettaessa (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo sen menetelmän mukaisesti saadusta kiniinisuolasta vapauttamiseen käytettävää happoa käytetään vähintään ekvimolaarisena määränä.

22. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 21 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vapautettaessa (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo sen menetelmän mukaisesti saadusta kiniinisuolasta vapauttamiseen käytettävää happoa käytetään vähintään n. 2-kertaisena - n. 10-kertaisena molaarisena määränä.

23. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 22 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vapautettaessa (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo sen menetelmän mukaisesti saadusta kiniinisuo-
lasta vapauttamiseen käytettävää happoa käytetään vähin-
tään n. 2-kertaisena - n. 5-kertaisena molaarisena määrä-
nä.

24. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 23 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vapautettaessa (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo sen menetelmän mukaisesti saadusta kiniinisuo-
lasta työskennellään kaksifaasijärjestelmässä.

25. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 24 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vapautettaessa (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo sen menetelmän mukaisesti saadusta kiniinisuo-
lasta työskennellään kaksifaasijärjestelmässä, joka on
muodostettu vedestä ja veteen sekoittumattomasta tai vain
osittain sekoittuvasta orgaanisesta liuottimesta.

26. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 25 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vapautettaessa (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo sen menetelmän mukaisesti saadusta kiniinisuo-
lasta työskennellään kaksifaasijärjestelmässä, joka on
muodostettu vedestä ja alifaattisesta alkoholista, alem-
masta rasvahappoesteristä, aromaattisesta tai aralifaatti-
sesta hiilivedystä, halogenoidusta alifaattisesta hiilive-
dystä tai alifaattisesta eetteristä.

27. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 26 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vapautettaessa (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo sen menetelmän mukaisesti saadusta kiniinisuo-

lasta vapauttamiseen työskennellään kaksifaasijärjestelmässä, joka on muodostettu vedestä ja C_4 - C_7 -alkanolista, C_2 - C_7 -alkaanihappo- C_1 - C_4 -alkyyliesteristä, bentseenistä tai sen alkyylijohdannaisesta, halogeeni- C_1 - C_4 -alkaanista tai di- C_1 - C_4 -alkyylietteristä.

28. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 27 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vapautettaessa (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo sen menetelmän mukaisesti saadusta kiniinisuo-
lasta työskennellään kaksifaasijärjestelmässä, joka on muodostettu vedestä ja tert-butyylimetyylieetteristä.

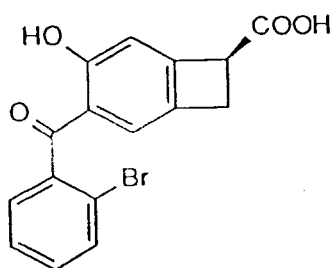
29. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että liuosta, jossa on raseemista 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappoa ja 1,0-kertainen - n. 1,5-kertainen molaarinen määrä kiniiniä, s.o. hapon kg:aa kohden 0,94 - n. 1,41 kg kiniiniä, lämmitetään C_1 - C_4 -alkanolin n. 8-kertaisessa - n. 50-kertaisessa tilavuusmäärässä, s.o. hapon kg:aa kohden n. 8 - n. 50 l C_1 - C_4 -alkanolia, n. 6 - n. 48 tunnin ajan n. 60 - n. 90°C:ssa, erotetaan välittömänä reaktiotuotteena kiteisenä saostuva (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon kiniinisuo-
la tavanomaisella tavalla reaktioseoksesta ja vapautetaan (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo tavanomaisella tavalla käsittelemällä hapolla sen menetelmän mukaisesti saatua kiniinisuo-
laa.

30. Patenttivaatimuksen 29 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että liuosta, jossa on raseemista 4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappoa ja n. 1,05-kertainen - n. 1,3-kertainen molaarinen määrä kiniiniä, s.o. hapon kg:aa kohden 0,99 - n. 1,22 kg kiniiniä, lämmitetään etanolin n. 20-kertaisessa - n. 30-kertaisessa tilavuusmäärässä, s.o. hapon kg:aa koh-

den n. 20 - n. 30 l etanolia, n. 12 - n. 24 tunnin ajan etanolin kiehumislämpötilassa, erotetaan välittömänä reaktiotuotteena kiteisenä saostuva (S)-4-(2-bromi-bentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihapon kiniinisuola tavanomaisella tavalla reaktioseoksesta ja vapautetaan (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo käsittelemällä sen menetelmän mukaisesti saatu kiniinisuola n. 2-kertaisella - n. 5-kertaisella molaarisella määrällä suolahappoa kaksifaasisjärjestelmässä, joka on muodostettu vedestä ja tert-butyylimetyylieetteristä.

31. (1S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo vapaassa muodossa tai suolan muodossa, joka on valmistettu jonkin patenttivaatimuksista 1 - 30 mukaisen menetelmän tai sen läheisen muunnelman mukaisesti.

32. Uusi (S)-4-(2-bromibentsoyyli)-5-hydroksi-bentsosyklobuteeni-1-karboksyylihappo, s.o. kaavan



(I),

mukainen yhdiste vapaassa muodossa tai suolan muodossa.

33. Patenttivaatimuksen 32 mukainen yhdiste vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan muodossa, joka on tarkoitettu ihmisen tai eläimen hoitamiseksi terapeuttisesti.

34. Patenttivaatimuksen 32 tai 33 mukainen yhdiste vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan

muodossa, joka on tarkoitettu antinosiseptiiviseksi, anti-inflammatoriseksi tai prostaglandiinisynteesiä estäväksi aineeksi.

35. Farmaseuttinen valmiste, joka sisältää vaikuttavana aineena jonkin patenttivaatimuksen 32 - 34 mukaista yhdistettä vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan muodossa, mahdollisesti yhdessä tavanomaisten farmaseuttisten apuaineiden kanssa.

36. Patenttivaatimuksen 35 mukainen antinosiseptiivisesti, anti-inflammatorisesti tai prostaglandiinisynteesiä estävästi vaikuttava farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että vaikuttavaksi aineeksi valitaan antinosiseptiivisesti, anti-inflammatorisesti tai prostaglandiinisynteesiä estävästi vaikuttava aine.

37. Menetelmä patenttivaatimuksen 35 tai 36 mukaisen farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että vaikuttava aine käsitellään farmaseuttiseksi valmisteeksi lisäämällä mahdollisesti tavanomaisia farmaseuttisia apuaineita.

38. Patenttivaatimuksen 37 mukainen menetelmä patenttivaatimuksen 36 mukaisen antinosiseptiivisesti, anti-inflammatorisesti tai prostaglandiinisynteesiä estävästi vaikuttavan farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että vaikuttavaksi aineeksi valitaan antinosiseptiivisesti, anti-inflammatorisesti tai prostaglandiinisynteesiä estävästi vaikuttava aine.

39. Jonkin patenttivaatimuksista 32 - 34 mukaisen yhdisteen käyttö vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan muodossa farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi.

40. Jonkin patenttivaatimuksista 32 - 34 mukaisen yhdisteen käyttö vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan muodossa farmaseuttisen valmisteiden valmistamiseksi ei-kemiallisella tavalla.

41. Patenttivaatimuksen 39 tai 40 mukaisen yhdisteen käyttö antinosiseptiivisen, anti-inflammatorisen tai prostaglandiinisynteesiä estävän aineen valmistamiseksi.

42. Jonkin patenttivaatimuksista 32 - 34 mukaisen, vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan muodossa esiintyvän yhdisteen tai patenttivaatimuksen 35 tai 36 mukaisen farmaseuttisen valmisteiden käyttö tulehdusten, kuten reumaattisiperäisten tulehdussairauksien, esim. kroonisen artriitin hoitamiseksi.

43. Menetelmä tulehdusten, kuten reumaattisiperäisten tulehdussairauksien, esim. kroonisen artriitin hoitamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään jonkin patenttivaatimuksista 32 - 34 mukaista, vapaassa muodossa tai suolan muodossa esiintyvää yhdistettä tai patenttivaatimuksen 35 tai 36 mukaista farmaseuttista valmistetta.

44. Suoritus-esimerkin menetelmä.

45. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 30 ja 44 mukaisen menetelmän mukaisesti muodostetut uudet välituotteet ja saatavat uudet loppuaineet.