

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 811967 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **811967**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C 39/12
C07C 69/21
C07C 69/78**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.06.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.06.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.12.1981**

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

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

24.06.1980 GB 8020688

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • AKZO N.V., IJssellaan 82, Arnheim, ALANKOMAAT, (NL)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Groen, Marinus Bernard, TOWN UNKNOWN, ALANKOMAAT, (NL)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

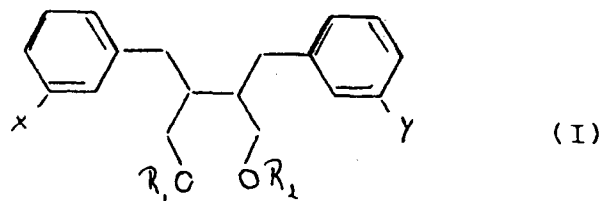
2,3-bis-hydroksibentsyyljohdannaisia.

2,3-bis- hydroxibenzyliderivat.

2, 3-bis-hydroksibentsyylijohdannaisia.

Keksintö koskee bis-hydroksibentsyylijohdannaisia, menetelmää niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia.

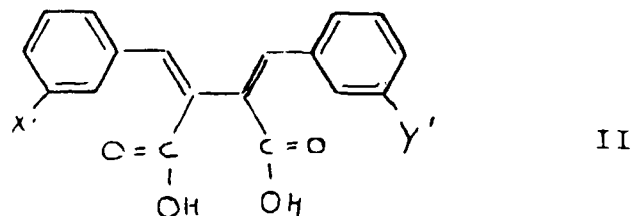
Tarkemmin sanottuna keksintö koskee yhdisteitä, joita kaava on:



15 jossa X ja Y voivat olla samoja tai eri ryhmiä ja ovat hydroksi-, eetteröity hydroksi tai esteröity hydroksiryhmä ja R_1 ja R_2 tarkoittavat vetyä tai asyyliiryhmää tai yhdessä asetaaliryhmää.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita lipidipitoisuutta alentavia ja tulehdusten vastaisia ominaisuuksia ja ne ovat tehokkaita immunosäätäjiä, joiden myrkyllisyys on vähäinen. Ne suurentavat soluvälitteistä immunitettiin, stimuloivat fagosyyttisolujen toimintaa ja inhiboivat komplementin muodostumista. Ne voivat aiheuttaa soluja tappavan tehon vieraita soluja kuten syöpäsoluja kohtaan. Niitä voidaan käyttää myös raskauden säätämiseen, sillä ne voivat vaikuttaa sikiökudoksen sietokykyyn.

Sopiva lähtöaine esillä olevien yhdisteiden valmistamiseksi on yhdiste, jonka yleinen kaava on:



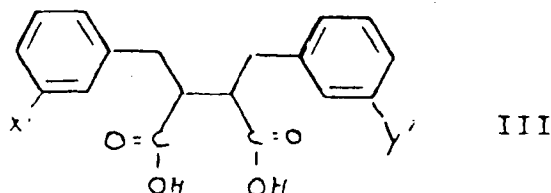
tai sen esteri,
jossa kaavassa X^1 ja Y^1 tarkoittavat vapaata tai eette-
röityä hydroksyyliiryhmää.

Tämä kaavan II mukainen lähtöaine voidaan valmistaa
5 "kaksinkertaisella" Stobbe-kondensaatiolla käyttäen meri-
pihkahapon diesteriä ja bentsaldehydiä, jonka meta-asemassa
on suojattu hydroksyyliiryhmä. Tämä kondensointi toteute-
taan vahvan emäksen läsnä ollessa ja se antaa tuotteeksi
yhdisteen II hydroksyyliiryhmän suojaryhmien poistamisen ja/
10 tai karboksyyliiryhmän tai -ryhmien esteröinnin jälkeen mi-
käli tämä on tarpeen.

Yllä mainittu kaavan II mukainen yhdiste voidaan pel-
kittää kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi edullisesti komplek-
sisen metallihydridin kuten $LiAlH_4$ tai $NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$
15 avulla. Sekä kaksoissidokset että karboksyyliihapporyhmät
pelkistyvät samanaikaisesti tässä pelkistyksessä. Tämä pel-
kistys antaa tuotteeksi erytro- ja treostereoisomeerien
seoksen, jotka isomeerit voidaan erottaa yleisesti tunne-
tuilla menetelmillä kuten kiteyttämällä tai pylväskromatog-
20 rafialla.

Stereospesifinen menetelmä kaavan I mukaisten yhdis-
teiden valmistamiseksi käsittää yhdisteen II katalyyttisen
hydrauksen, jota seuraa näin saadun yhdisteen pelkistäminen
kompleksisen metallihydridin avulla. Mainittu katalyyttinen
25 hydraus, esim. $H_2/Pd/C$, jossa (ainoastaan) kaksoissidokset
yhdisteessä II pelkistyvät, tapahtuu stereospesifisesti siten,
että muodostuu pääasiassa erytromuotoa yhdisteestä, jonka
yleinen kaava on:

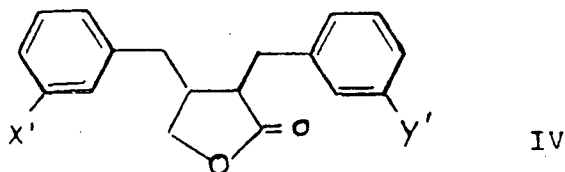
30



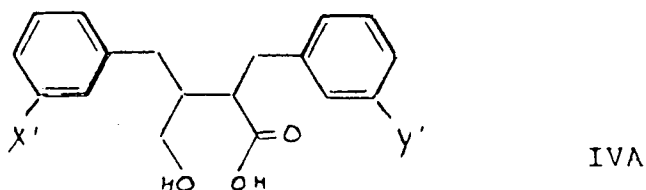
jossa X^1 ja Y^1 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen esterinä.

Seuraavassa vaiheessa yhdiste III voidaan pelkistää kompleksisella metallihydridillä edellä kuvatulla tavalla, jolloin saadaan yhdiste I, joka on pääasiassa erytromuotona.

Toisessa menetelmässä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi pelkistetään laktoni, jonka kaava on:



tai tämän laktonin "avoin" isomeeri, toisin sanoen yhdiste, jonka kaava on:



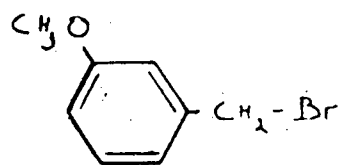
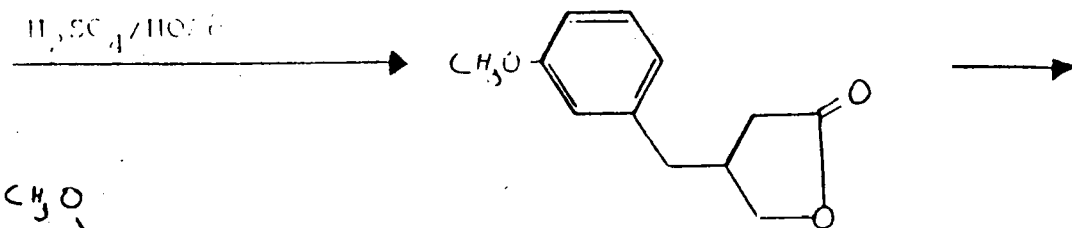
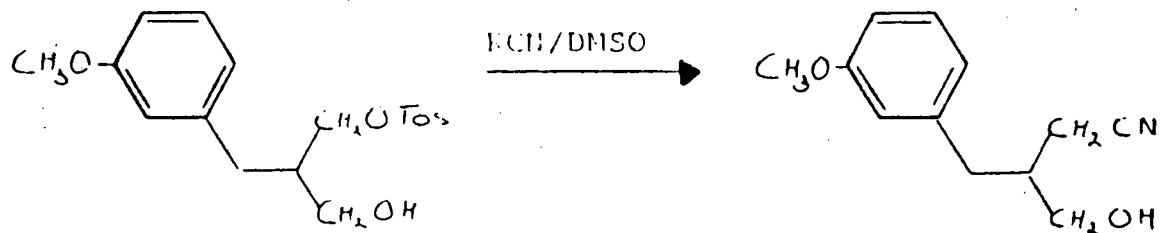
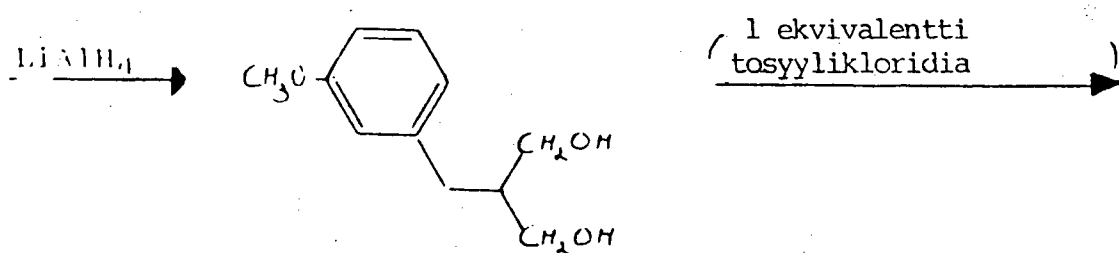
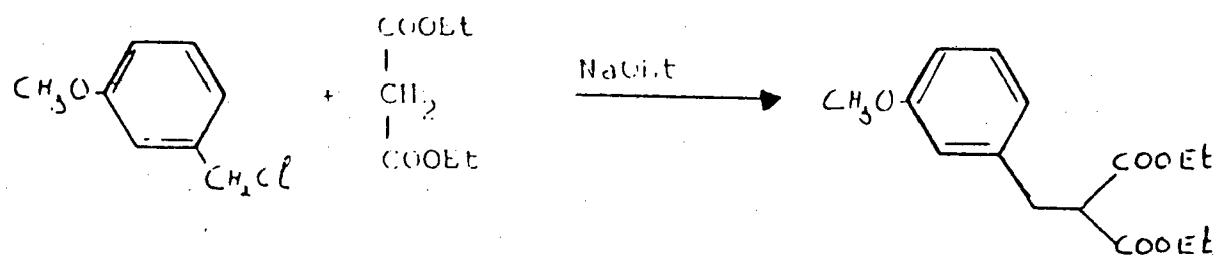
20 jossa X^1 ja Y^1 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen esterinä.

Kaavan IV tai IVA mukaisen yhdisteen pelkistäminen suoritetaan tavalliseen tapaan, edullisesti kompleksisilla metallihydrideillä kuten $LiAlH_4$, $NaAlH_4$ tai $NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$.

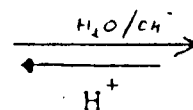
25 Kaavojen IV ja IVA mukaisia yhdisteitä on jo kuvattu vireillä olevassa GB-patenttihakemuksessamme 80 13 040. Menetelmä näiden yhdisteiden GB-patenttihakemuksessamme 80 13 040. Menetelmä näiden yhdisteiden valmistamiseksi on esitetty lyhyesti juoksukaaviossa seuraavalla sivulla.

30

(Juoksukaavio)



IV



IV A

Keksinnön mukaisten yhdisteiden, jotka on saatu jollakin yllä kuvatuista menetelmistä, yksi tai useampia vapaita hydroksiryhmiä voidaan lisäksi asyloida.

5 Tavallisessa asylointimenetelmässä, jossa käytetään asyylihalogeenidia tai -anhydridia asylointiaineena, asyloituvat fenolihydroksiryhmät ensin, sen jälkeen seuraa alifaattisten hydroksiryhmien asyloituminen.

10 Mikäli halutaan vain alifaattisten hydroksiryhmien asyloituvan, tulisi fenolihydroksiryhmät suojata sopivalla tavalla ennen asylointia ja jälkeensä poistaa suojaryhmät tai vaihtoehtoisesti voidaan fenoliset esteriryhmät poistaa selektiivisesti täysin asyloidusta tuotteesta.

15 Eetteröity hydroksiryhmä on tavallisesti hiilivetyoksiradikaali, jossa on 1-10 hiiliatomia, kuten metoksi, etoksi, allyylioksi, propyylioksi, isopropyylioksi, butoksi, heksyylioksi ja bentsyylioksi, mutta myös muut ryhmät ovat mahdollisia, kuten trimetyylisilyylioksi- ja tetrahydropyranyyli-2-oksi-ryhmä.

20 Mainittu eetteröity hydroksiryhmä on edullisesti jo edellä määritellyssä lähtöaineessa (II, III, IV, IVA). Mutta jos kaavan I mukaisessa lopputuotteessa halutaan olevan vapaa hydroksiryhmä on tietysti mahdollista muuttaa mainittu eetteriryhmä vapaaksi hydroksiryhmäksi nykyään käytetyillä tai kirjallisuudessa kuvatuilla menetelmillä. Esimerkiksi 25 metoksi-ryhmä voidaan helposti muuttaa hydroksiryhmäksi booritribromidin avulla.

30 Esteröity hydroksiryhmä (jota on käytetty X:n ja Y:n määritelmässä) on tavallisesti asyylioksi-ryhmä, jonka asyyli-ryhmä on peräisin alifaattisesta 1-6 hiiliatomia sisältävästä karboksyylihaposta tai aromaattisesta 7-10 hiiliatomia sisältävästä karboksyylihaposta, sellaista kuin etikkahappo, propionihappo, butyyrihappo, pentaanihappo, heksaanihappo, bentsoehappo, fenyylietikkahappo, fenyyli-propionihappo ja kanelihappo.

35 Symbolien R_1 ja R_2 määritelmässä asyyli-ryhmällä on sama merkitys kuin edellä määritelty.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä saadaan tavallisesti kahtena stereoisomeerisenä muotona, nimittäin erytro- tai treomuotona. Yleensä kumpikin näistä diastereoismeereistä voi esiintyä kahtena enantiomeerisenä muotona, joilla on R, R- ja S, S- tai vastaavasti R, S- ja S, R-konfiguraatio asymmetriakeskuksessa. Kuitenkin siinä erityistapauksessa, että yhdisteessä $I \text{ X} = \text{Y}$ ja $R_1 = R_2$, isomeerit, joilla on R, S- ja S, R-konfiguraatiot, ovat identtiset ja optisesti inaktiiviset (mesomuoto), niin
 5
 10 että stereoisomeerien kokonaismäärä pienenee kolmeen.

Kaavan I molemmat stereoisomeeriset muodot samoin kuin optisesti aktiiviset enantiomeerit ovat tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä. Diastereoisomeerit voidaan tarvittaessa erottaa tavalliseen tapaan, esim. jakokiteyttämällä, pylväskromatografialla, preparatiivisella ohutkalvokromatografialla tai vastavirtaerotuksella.
 15

Kaavan I mukainen raseeminen seos voidaan erottaa kaavan I mukaisiksi optisiksi enantiomeereiksi tavallisella tavalla esimerkiksi optisesti aktiivisen emäksen avulla.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan työstää tavanomaisiksi nestemäisiksi tai kiinteiksi farmaseuttisiksi valmisteiksi, esimerkiksi sokeripäälysteisiksi pillereiksi, tableteiksi, peräpuikoiksi ja liuoksiksi myös ruiskeita varten. Tavanomaisia täyteaineita ja laimentimia käytetään tähän tarkoitukseen.
 20
 25

Suun kautta annettava kerta-annos vaihtelee välillä 0,01-100 mg kehon painokilogrammaa kohti, suun kautta annettava vuorokausiannos vaihtelee välillä 0,03-300 mg kehon painokilogrammaa kohti. Parenteraali kerta-annos on välillä γ -10 mg kehon painokilogrammaa kohti. Vuorokautinen annos on määrältään noin kolme kertaa tämä kerta-annos. Tulehdusten vastaisena lääkkeenä keksinnön mukaista yhdistettä voidaan käyttää myös voiteena, geelinä tai salvana paikallisesti. Edullisesti lääkettä on voiteessa, geelissä tai salvassa 0,01-2,5 % kokonaiskoostumuksesta.
 30
 35

Edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat kaavan I mukaiset meso- tai erytroisomeerit, joissa X ja Y ovat hydroksi ja R_1 ja R_2 vety, sekä niiden vastaavat mono-, di-, tri- tai tetra-asyloidut johdannaiset. Tällöin on
 5 asyloitu fenolihydroksiryhmä, esim. asetyloitu tai bensoyloitu, erityisen edullinen.

Esimerkki I

d, 1-2,3-bis [(3-hydroksifenyyli)metyyli]-1,4-butanidioli

10 Seosta, jonka muodostivat 0,3 g (1 mmol) trans-(+)-3,4-[(3-hydroksifenyyli)metyyli]-2-(3H)-furanonia ja 0,1 g litiumalumiinihydridiä 10 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania (THF), sekoitettiin 2 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos tehtiin happamaksi 2 n HCL:lla ja uutettiin etyyliasetaatilla.
 15

Sen jälkeen etyyliasetattiutteet kuivattiin ja haihduutettiin. Öljymäistä jäännöstä sekoitettiin kloroformissa, jolloin tuote kiteytyi.

Saanto: 0,22 g; sulamispiste 173-175°C.

20

Esimerkki II

2 Samalla tavalla kuin esimerkissä I on kuvattu muutettiin optisesti aktiivinen laktoni trans(-)-3,4-[(3-hydroksifenyyli)metyyli]-2-(3H)-furanoni, $[\alpha]_D^{20} = -38,4^\circ$ (CHCl_3),
 25 optisesti aktiiviseksi dioliksi.

Saanto: öljy, $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ (asetoni).

Esimerkki III

30 Samalla tavalla kuin esimerkissä I on kuvattu pelkistettiin cis-(+)-3,4-[(3-hydroksifenyyli)metyyli]-2-(3H)-furanoni, jolloin saatiin kromatografisen puhdistuksen (piigeelipylväs, liuotinsysteemi: etyyliasetatti) optisesti inaktiivinen meso-3,4-[(3-hydroksifenyyli)metyyli]-1,4-butanidioli viskoosina öljynä, joka kiteytyi kloroformista,
 35 sp. 122-125°C.

Esimerkki IVMeso-2,3-bis-[3-hydroksifenyyli)metyyli]-1,4-butaanidioli

Seosta, jonka muodostivat 8,16 g (0,06 mol) m-metoksibentsaldehydiä, 4,3 g dietyylisukkinaattia, 3,4 g natriumetoksidia ja 35 ml kuivaa eetteriä, sekoitettiin 24 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin vettä, minkä jälkeen seosta uutettiin dikloorimetaanilla. Vesikerros tehtiin happamaksi HCl:lla ja sen jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1,4 g öljymäistä tuotetta, raakaa 2,3-bis-(3-metoksibentsylideeni)meripihkahappoa.

Tätä raakatuotetta hydrattiin etikkahapossa kolmen vuorokauden ajan käyttäen katalyyttinä 0,14 g 5-prosenttista palladium/hiili-katalyyttiä. Seos suodatettiin, minkä jälkeen suodos haihdutettiin.

Öljymäinen jäännös liuotettiin eetteriin, minkä jälkeen lisättiin diatsometaanin (noin 1 mol) eetteriliuos. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa (noin 1 mol) eetteriliuos. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tunnin ajan ja haihdutettiin sen jälkeen.

Jäännös kromatografoitiin piigeeleipylväässä käyttäen liuotinjärjestelmänä hekseeni: etyyliasetaattia (8:2).
Saanto: Öljymäinen jäännös, 1,0 g.

25 Tuote: meso-dimetyyli-2,3-bis-[(3-metoksifenyyli)metyyli]sukkinaatti.

Tämä saatu öljymäinen jäännös liuotettiin 10 ml:aan kuivaa dikloorimetaania ja jäädytettiin -70°C :een, minkä jälkeen lisättiin 1 ml booritribromidia. Seosta sekoitettiin puolen tunnin ajan ja lämmitettiin sitten hitaasti noin 0°C :een. Tässä lämpötilassa seosta sekoitettiin edelleen 15 minuutin ajan.

Vesilisäyksen jälkeen reaktioseosta uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteet kuivattiin sen jälkeen ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin 30 ml:aan kuivaa THF:a, minkä jälkeen lisättiin 0,4 g litiumalumiinia.

Seosta sekoitettiin 2 tuntia ja tehtiin sitten happamaksi 2 N HCl:lla, minkä jälkeen sitä uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin piigeeelillä käyttäen liuottimena etyy-
 5 liasetaattia.

Saanto: 0,44 g, sp. 120-123°C.

Rf heksaani:asetonissa (1:1)=0,19 SiO₂:lla.

Esimerkki V

10 d, 1-2,3-bis-[(3-asetoksifenyyli)metyyli]-1,4-butaanidioli-1,4-diasetaatti

Seosta, jonka muodostivat 0,3 g d, 1-2³-bis-[3-hydroksifenyyli)-metyyli]-1,4-butaanidiolia, 3 ml etikkahappoanhydridiä ja 1 ml pyridiiniä, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia, minkä jälkeen lisättiin vettä.

15 Seosta uutettiin sitten dikloorimetaanilla.

Yhdistetyt uutteen pestiin 2 N HCl:lla ja sen jälkeen natriumkarbonaatin vesiliuoksella (10 %), minkä jälkeen ne kuivattiin ja haihdutettiin.

Jäännös oli väritön öljy; saanto 0,47 g.

20 Rf heksaani:etyyliasetaatissa (3:2)=0,30 SiO₂:lla.

Esimerkki VI

Analogisesti esimerkissä 5 kuvatun kanssa valmistettiin seuraavat yhdisteet:

25 (-)2,3-bis [(3-asetoksifenyyli)metyyli]-1,4-butaanidioli-1,4-diasetaatti; meso-2,3-bis[(3-asetoksifenyyli)metyyli]-1,4-butaanidioli-1,4-diasetaatti;
 d,1-2,3-bis[3-propionyylioksifenyyli)metyyli]-1,4-butaanidioli-1,4-dipropionaatti.

Esimerkki VII

30 d,1-2,3-bis[(3-bentsoyylioksifenyyli)metyyli]-1,4-butaanidioli

0,42 g (3 mmol) bentsoyylikloridia lisättiin pieninä erinä liuokseen, jossa oli 0,3 g (1 mmol) d,1-2,3-bis [(3-hydroksifenyyli)metyyli]1,4-butaanidiolia 10 ml:ssa
 35 1 N NaOH sekoittaen voimakkaasti.

Reaktioseosta uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteen kuivatettiin ja haihdutettiin, minkä jälkeen jäännös kromatografoitiin piigeeleipylväässä käyttäen liuotinsysteeminä heksaani:etyyliasetaattia (1:1).

5 Saanto: 0,4 g väritöntä öljyä.

Rf heksaani:etyyliasetaatissa

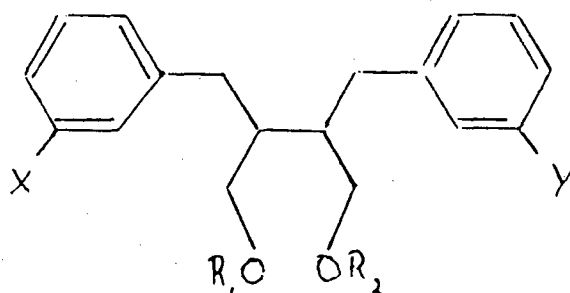
Esimerkki VIII

10 meso-2,3-bis[(3-hydroksifenyyli)metyyli]-1,4-butaanidioliasetonidi

0,1 g esimerkissä 3 saatua öljyä kuumennetaan palautusjäähdyttämällä asetonissa 1 tunnin ajan, minkä jälkeen seos jäähdytetään.

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jonka kaava on

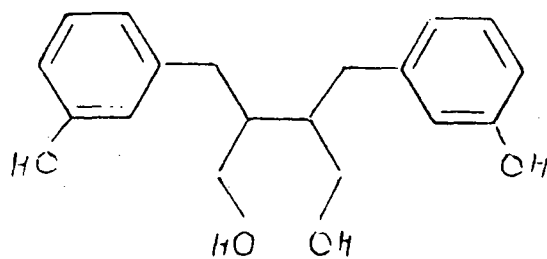


jossa

15 X ja Y ovat samat tai erilaiset ryhmät, jotka on valittu hydroksi-, eetteröity hydroksi- ja esteröity hydroksiryhmistä ja R_1 ja R_2 ovat samat tai erilaiset ryhmät ja tarkoittavat vetyä tai asyyliä tai

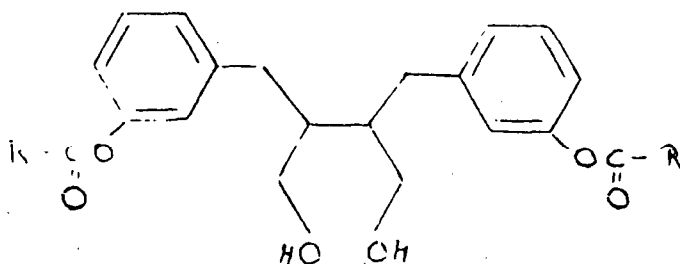
20 R_1 ja R_2 yhdessä tarkoittavat asetaaliryhmää.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jonka kaava on:



tai sen mono-, di-, tri- tai tetra-asyloitu johdannainen.

3. Patenttivaatimuksen i mukainen yhdiste, jonka kaava on:



jossa R tarkoittaa metyyliä tai fenyyliä, tai sen mono- tai diasyloitu johdannainen.

4. Menetelmä patenttivaatimuksen l mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että niitä valmistetaan nykyään käytetyillä tai kirjallisuudessa kuvatuilla menetelmillä.

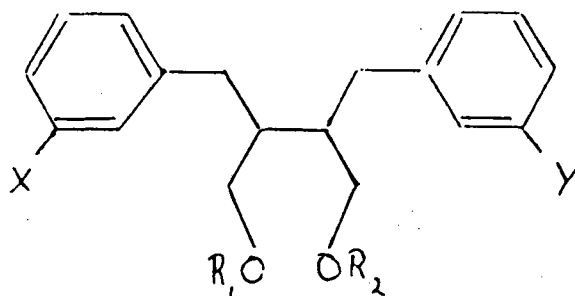
5. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen l mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa tai laimenninta.

Patentkrav:

1. Förening med formeln

5

10



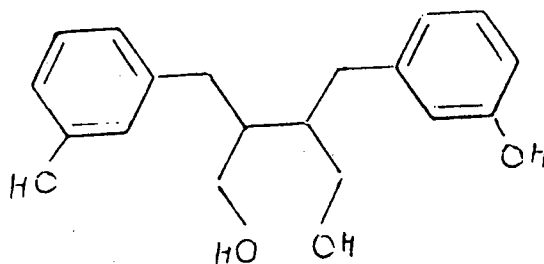
15

vari X och Y är identiska eller olika grupper, vilka valts bland en hydroxi-, en företrad hydroxi- och en företrad hydroxigrupp, och R_1 och R_2 är identiska eller olika grupper, vilka valts bland väte och acyl, eller R_1 och R_2 tillsammans betecknar en acetalgrupp.

2. Förening enligt patentkravet 1 med formeln

20

25



30

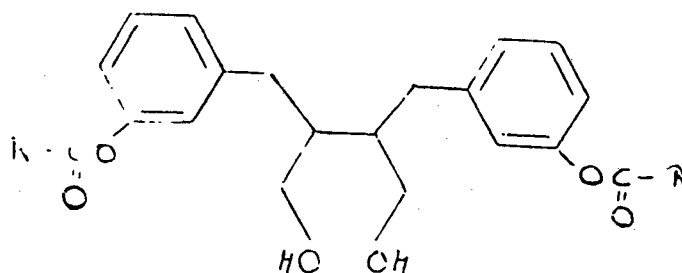
eller ett mono-, di-, tri- eller tetraacylerat derivat därav.

35

3. Förening enligt patentkravet 1 med formeln

5

10



15

vari R betecknar metyl eller fenyl ett mono- eller diacylerat derivat därav.

20

4. Förfarande för framställning av föreningar enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att de framställs genom ni i bruk varande eller i litteraturen beskrivna förfaranden.

25

5. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller en förening enligt patentkravet 1 och en farmaceutiskt godtagbar bärare eller ett dito utspädningsmedel.