

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 833770 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **833770**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D257/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **17.10.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.10.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.04.1984**

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

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

21.10.1982 GB 8230076

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Lilly Industries Limited, Lilly House, Hanover Square, London W1R 0PA, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Verge, John Pomfret, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Goldsworthy, John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Marshall, Winston 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

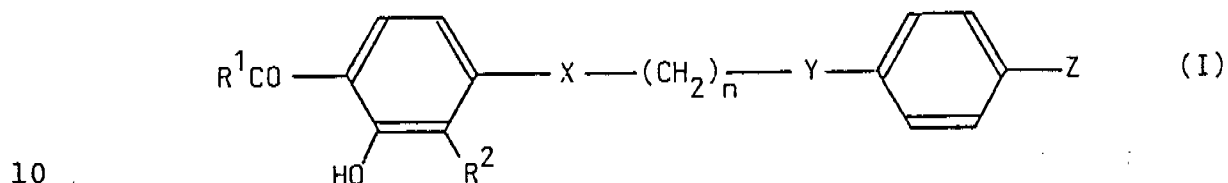
Orgaanisia yhdisteitä ja niiden käyttö lääkteinä.

Organiska föreningar och deras användning som läkemedel.

Orgaanisia yhdisteitä ja niiden käyttö lääkteinä

Tämä keksintö koskee uusia yhdisteitä, niitä sisältäviä lääkeeseoksia ja niiden käyttöä lääkeaineina.

5 Keksinnön yhdisteet ovat kaavan



15 mukaisia, jossa kaavassa R^1 on vety tai C_{1-6} -alkyyli, R^2 on vety, C_{1-6} -alkyyli tai C_{3-6} -alkenyyl, X ja Y kumpikin on happi, rikki, sulfinyyli tai sulfonyyli, n on 2-6 ja Z on 1H-tetratsol-5-yyli, 1H-tetratsol-5-yyliitio, 1H-tetratsol-5-yyliisulfinyyli, 1H-tetratsol-5-yyliisulfonyyli, syaano tai tiosyaano, edellyttäen, että kun X Y kumpikin on happi, Z on 1H-tetratsol-5-yyliitio, 1H-tetratsol-5-yyliisulfinyyli, 1H-tetratsol-5-yyliisulfonyyli tai tiosyaano; ja niiden suoloja.

20 Edellä esitetyn kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä, lukuunottamatta yhdisteitä, joissa Z on syaano tai tiosyaano, jotka ovat väliyhdisteitä muiden yhdisteiden valmistuksessa, on käyttökelpoisia farmaseuttisia ominaisuuksia. Niitä osoitetaan käytettäväksi muun muassa hoidettaessa ennalta ehkäisevästi ja terapeuttisesti välittömiä liikaherkkyytauteja, astma mukaan lukien, ja lievitettäessä astmakohtaustilaa.

30 Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden erityisryhmän muodostavat yhdisteet, joissa R^1 on vety tai C_{1-6} -alkyyli, R^2 on vety, C_{1-6} -alkyyli tai C_{3-6} -alkenyyl, X ja Y kumpikin on happi tai rikki, n on 2-6, ja Z on CN tai 1H-tetratsol-5-yyli, edellyttäen, että X ja Y eivät molemmat voi olla happiatomeja.

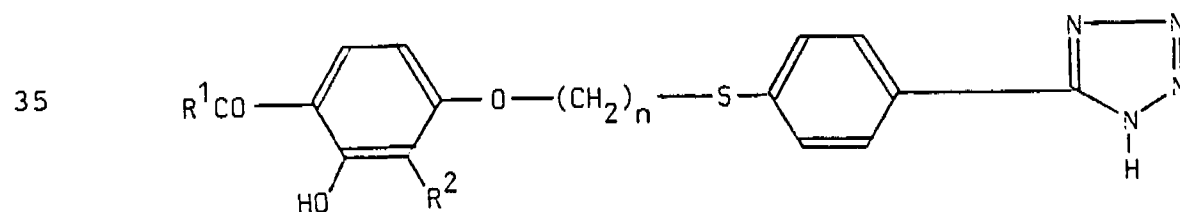
35 Keksinnön mukaisten yhdisteiden muun ryhmän muodostavat edelleen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa

R^1 on vety tai C_{1-6} -alkyyli, R^2 on vety, C_{1-6} -alkyyli tai C_{3-6} -alkenylyli, X ja Y kumpikin on happi, rikki, sulfinyyli tai sulfonyyli, n on 2-6 ja Z on 1H-tetratsol-5-yyli, 1H-tetratsol-5-yyliito, 1H-tetratsol-5-yyლისulfinyyli, 1H-tetratsol-5-yyლისulfonyyli, syaano tai tiosyaano edellyttäen, että kun X on Y kumpikin on happi tai rikki, Z on 1H-tetratsol-5-yyliitio, 1H-tetratsol-5-yyლისulfinyyli, 1H-tetratsol-5-yyლისulfonyyli tai tiosyaano. Sellaiset yhdisteet ovat ensisijaisesti yhdisteitä, joissa X ja Y kumpikin on happi tai rikki ja Z on 1H-tetratsol-5-yyliitio, 1H-tetratsol-5-yyლისulfinyyli, 1H-tetratsol-5-yyლისulfonyyli tai tiosyaano.

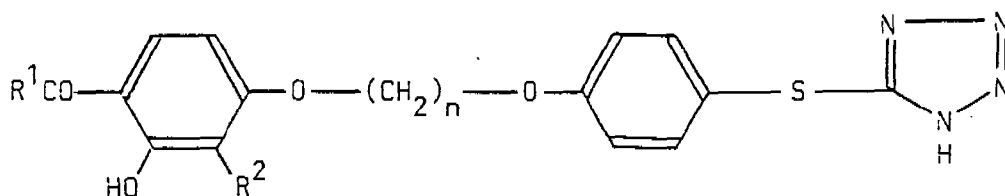
Edellä esitetyssä kaavassa (I) mainitun " C_{1-6} -alkyyli"-ryhmän piiriin sisältyvät, esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli ja tert.-butyyli, ja " C_{3-6} -alkenylyli"-ryhmän piiriin sisältyvät esimerkiksi allyyli, isopropenyli, butenyli, isobutenyyli ja 3-metyyli-2-butenyyli.

Edellä esitetyssä kaavassa (I) R^1 on ensisijaisesti C_{1-6} -alkyyli. Ensisijainen R^2 :n merkitys on C_{1-6} -alkyyli ja ensijaisia X:n merkityksiä ovat happi tai rikki ja ensisijainen Y:n merkitys on rikki. Ensisijaisista on lisäksi se, että vastineen n on oltava 2-4. Täten keksinnön mukaisten farmaseuttisten yhdisteiden erityisen ensisijaisen ryhmän muodostavat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on C_{1-4} -alkyyli, R^2 on C_{1-6} -alkyyli, X on happi tai rikki, Y on rikki, n on 2 tai 3 ja Z on 1H-tetratsol-5-yyli tai 1H-tetratsol-5-yyliitio; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Erityisen käyttökelpoisen farmaseuttisten yhdisteiden ryhmän muodostavat yhdisteet, joiden kaava on seuraava:



jossa R^1 on C_{1-6} -alkyyli, R^2 on C_{1-6} -alkyyli, n on 2 tai 3; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat. Erityisen käyttökelpoisten yhdisteiden ryhmän muodostavat edelleen yhdisteet, joiden kaava on



jossa R^1 :llä, R^2 :lla ja n :llä on edellä mainitut merkitykset; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Kun kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä on tetratsolyyli-, tetratsolyylitio-, tetratsolyylisulfinyyli- tai tetratsolyylisulfonyyliryhmä, tai yhdisteessä on jokin muu hapan substituentti, voidaan valmistaa emäsadditiosuoloja ja näiden katsotaan sisältyvän tämän keksinnön piiriin sen osana. Esimerkkejä sellaisista suoloista ovat suolat, jotka ovat ammoniumhydroksidin ja alkali- ja maa-alkalimetallihydroksidien, -karbonaattien ja -vetykarbonaattien johdannaisia, samoin kuin suolat, jotka ovat alifaattisten ja aromaattisten amiinien, alifaattisten diamiinien ja hydroksialkyyliamiinien johdannaisia. Emäksiä, jotka ovat erityisen käyttökelpoisia sellaisten suolojen valmistuksessa, ovat ammoniumhydroksidi, kaliumkarbonaatti, natriumvetykarbonaatti, kalsiumhydroksidi, metyyliamiini, dietyyliamiini, etyleenidiamiini, sykloheksyyliamiini ja etanoliamiini. Erityisen ensisijaisia ovat kalium- ja natriumsuolamuodot.

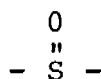
Farmaseuttisesti hyväksyttävien additiosuolojen lisäksi keksinnön piiriin sisällytetään myös muita suoloja kuten, esim. suolat pikriini- tai oksaalihapon kanssa, koska ne voivat toimia väliyhdisteinä yhdisteitä puhdistettaessa tai valmistettaessa muita farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, tai ne voivat olla hyödyllisiä vapaan yhdisteen identifioinnissa, karakterisoinnissa tai

puhdistuksessa.

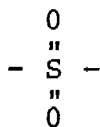
Keksinnön farmaseuttisia yhdisteitä voidaan valmistaa menetelmällä, johon sisältyy kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa Z on CN tai SCN, reaktio atsidin kanssa, jota seuraa valinnaisesti, silloin kun X ja/tai Y on sulfinyyli tai sulfonyyli tai Z on tetratsolyylisulfinyyli tai tetratsolyylisulfonyyli, hapettaminen.

Keksinnön menetelmä suoritetaan ensisijaisesti orgaanisessa liuottimessa kuten polaarisessa aproottisessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa ja sopivassa, rajoissa 25°C - 150°C olevassa lämpötilassa. Käytettävä atsididi voi olla, esim. alkalimetalliatsidi ja olemme todenneet, että erityisen käyttökelpoinen on alkalimetalliatsidin, esim. natriumatsidin, ja ammoniumkloridin yhdistelmä.

Haluttaessa muuttaa saadussa yhdisteessä oleva rikkiatomi sulfinyyli-ryhmäksi:

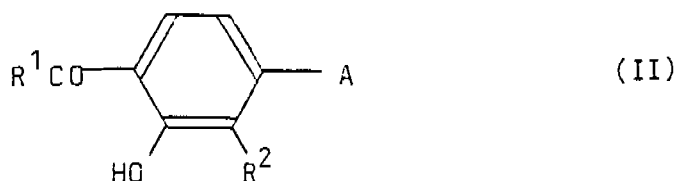


voidaan käyttää jotakin sellaiseen tarkoitukseen tavallisesti käytettävistä reagensseista ja heikko hapettava aine kuten vetyperoksidi metanolissa tai alkalimetalliperjodaatti vesipitoisessa alkoholissa on erityisen tarkoituksenmukainen, jolloin reaktio suoritetaan tavallisesti lämpötilan ollessa välillä 25°C - reaktioseoksen kiehumislämpötila. Siinä tapauksessa, että kyseessä ovat yhdisteet, joissa on sulfonyyli-ryhmä:

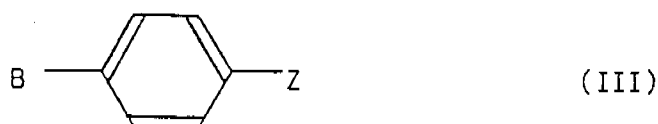


on käytettävä vahvempaa hapettavaa ainetta kuten esim. vetyperoksidia etikkahapossa tai metaklooriperbentsoehappoa metanolissa, jolloin reaktio suoritetaan lämpötilan ollessa välillä 25°C - 100°C .

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa Z on CN tai SCN, voidaan valmistaa kondensoimalla yhdiste, jonka kaava on

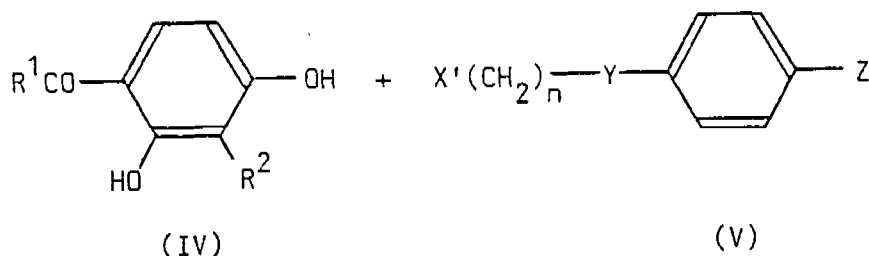


yhdisteen kanssa, jonka kaava



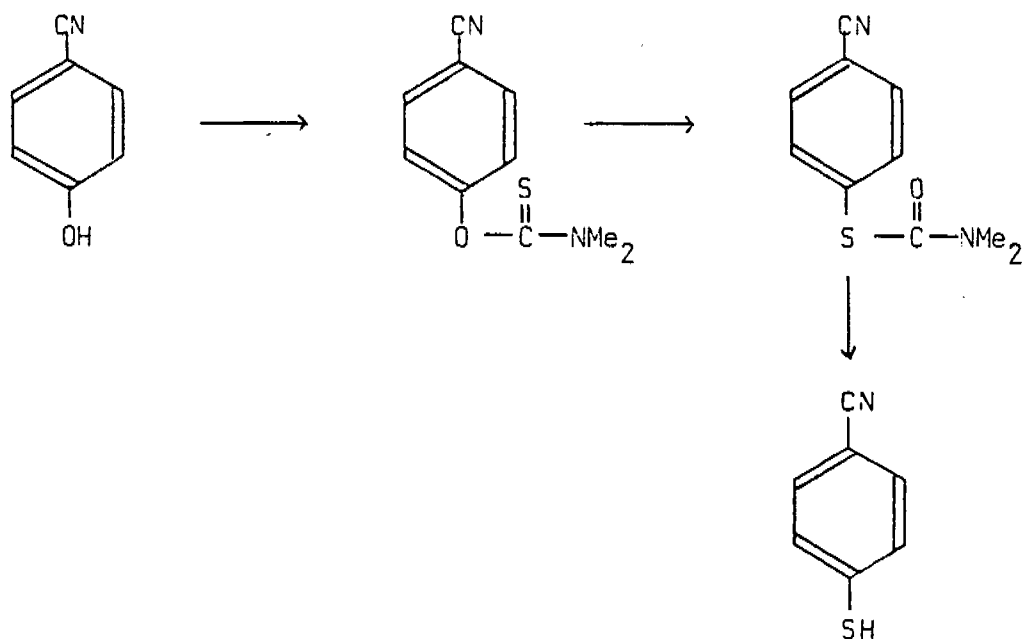
joissa R^1 :llä ja R^2 :lla on edellä määritellyt merkitykset, Z on CN tai SCN, ja toinen A:sta ja B:stä on OH tai SH ja toinen on $-X(CH_2)_nX'$, jossa X' on poistuva ryhmä.

Täten, esimerkiksi, syaano- ja tiosyaano-väliyhdisteitä, joissa X on happi ja Y on rikki, voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavan reaktion mukaisesti

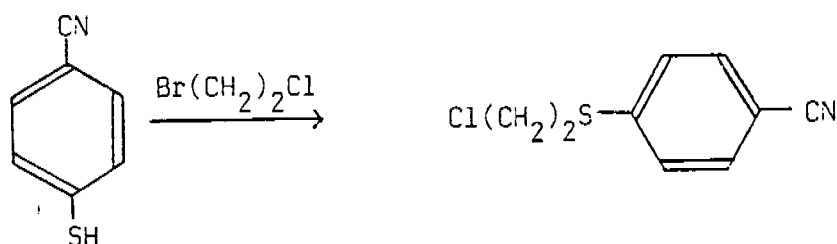


joissa R^1 :llä, R^2 :lla ja n:llä on edellä mainitut merkityksensä, Z on CN tai SCN ja X' on poistuva ryhmä kuten, esimerkiksi, halogeeni, erityisesti bromi tai kloori. Sellainen reaktio voidaan suorittaa neutraalissa orgaanisessa liuottimessa emäksen, kuten esimerkiksi natriumhydridin läsnäollessa dimetyyliformamidissa tai vedetömän natriumkarbonaatin läsnäollessa metyylietyyliketonissa, ja ensisijaisesti normaalia korkeammassa lämpötilassa kuten esim. välillä 50°C - kiehumislämpötila olevassa lämpötilassa.

Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa tunnetuista yhdisteistä alalla hyvin tunnetuin menetelmin. Kaavan (V) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa, esimerkiksi, 4-syaanofenolista reaktiosarjoin, joihin sisältyy ensin 4-merkaptobentsonitriilin valmistus antamalla fenolin reagoida dialkyyylitiokarbamoyyli-halogenidin kanssa, jolloin saadaan O-substituoitu-N,N-dietyylitiokarbamaattia, jossa sinkin kanssa kuumennettaessa tapahtuu toisiintuminen, jolloin saadaan vastaavaa S-substituoitua yhdistettä. Käsittelemällä emäksen kanssa normaalia korkeammassa lämpötiloissa saadaan 4-merkaptobentsonitriiliä. Reaktioiden sarjaa voidaan kuvata 4-merkaptobentsonitriilin valmistuksen osalta seuraavasti:



Muodostuneen 4-merkaptobentsonitriilin voidaan sitten antaa reagoida sopivan reagenssin kanssa, jonka kaava on $X'(CH_2)_nX''$, jossa X'' on poistuva ryhmä kuten esimerkiksi halogeeniatomi, seuraavasti:



5

Halussa valmistaa syaano- tai tiosyaano-väli-
yhdisteitä, joissa X ja Y kaavassa (I) kumpikin on happi
tai rikki, tai jossa X on rikki ja Y on happi, voidaan
käyttää samanlaisia työmenetelmiä, joita edellä on selos-
tettu.

10

Tämän keksinnön yhdisteet ovat farmakologisesti
aktiivisia, toimien leukotrieenin vaikutuksen inhibiit-
toreina kuten on osoitettu seuraavin kokein:

15

(a) in vitro-kokeessa marsun sykkyräsuoli-jaokkeissa
konsentraatioiden ollessa 10 ng - 50 μ g, Schild'in me-
netelmän mukaisesti, 1947 Brit. J. Pharm. 2,197-206
(seuraavien esimerkkien farmakologisilla yhdisteillä
IC₅₀ oli LTD₄:ää vastaan pienempi kuin 10⁻⁴ molaarinen);

20

(b) marsun keuhkojen toimintakokeessa in vivo, Austen
ja Drazen 1974, 7. Clin. Invest. 53:1679-1685, laskimon-
sisäisten annosmäärien ollessa 0,05 μ g - 5,0 mg/kg; ja

25

(c) modifioidussa "Herxheimer"-kokeessa annosten olles-
sa 25 - 200 mg/kg. "Herxheimer"-koe perustuu marsuihin
indusoituun allergiseen keuhkoputkenkouristukseen ja muis-
tuttaa läheisesti astmakohtausta ihmisellä. Keuhkoput-
kenkouristuksen aiheuttavat välittäjät ovat hyvin saman-
laiset kuin ne, joita vapautuu kun herkistetty ihmisen
keuhkokudos altistetaan antigeenilla. Modifioidussa

30

kokeessa, jota käytettiin tämän keksinnön yhdisteiden
osalta, eläimiä esikäsiteltiin histamiiniantagonistilla,
mepyramiinilla, annoksen ollessa 0,5 mg/kg vatsaontelon-
sisäisesti annettuna, 30 minuuttia ennen altistusta. Tämä
morifikaatio peittää histamiinin vaikutuksen paljastaen
paremmin leukotrieenivaikutuksen. Yhdisteet ehkäisevät
myös leukotrieenien muodostumisen, jota osoittaa niiden

35

vaikutus kokeessa, jota ovat selostaneet Harvey ja Osborne artikkelissa Journal of Pharmacological Methods 9, 147-155 (1983).

Tämän mukaisesti yhdisteitä osoitetaan käytettäviksi terapeuttisesti tautien hoidossa, joihin ovat osallisina leukotrieenit. Näitä ovat välittömät liika herkkyys-sairaudet, keuhkoelimestön allergiset reaktiot, joissa leukotrieenien arvellaan olevan keuhkoputkenkouristuksen kausaalisina välittäjinä, esimerkiksi allergisissa keuhkosairauksissa kuten ulkosyntyisen astman ja teollisuusastmojen yhteydessä, kuten esimerkiksi maanviljelijän keuhkosairaudessa ja kyyhkysten kasvattajan keuhkosairaudessa, ja muissa tulehdussairauksissa, jotka ovat yhteydessä akuuttisiin tai kroonisiin infektiosairauksiin kuten allergisiin ihosairauksiin, virhepaikkaisiin ja liika herkkyys-ekseemoihin, hilsetystautiin, kontakti-yliherkkyyteen ja verisuonihäiriöön, keuhkoputkentulehdukseen ja rakkomaiseen sidekudostumiseen ja kuumereumaan.

Yhdisteitä voidaan antaa erilaisia teitä, esim. suun tai peräaukon kautta, sisäänhengitystietä, paikallisesti tai parenteraalisesti, esim. ruiskuttamalla, käytön tapahtuessa tavallisesti farmaseuttisen seoksen muodossa. Sellaiset seokset muodostavat osan tätä keksintöä ja niitä valmistetaan lääkealalla hyvin tunnetulla tavalla ja normaalisti ne sisältävät ainakin yhtä vaikuttavaa yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan yhteydessä. Tämän keksinnön seoksia valmistettaessa aktiivinen aineosa sekoitetaan tavallisesti kantajan kanssa, tai laimennetaan kantajalla, ja/tai suljetaan kantajaan, joka voi olla, esim. kapselin, pussin, paperin tai muun säiliön muodossa. Kantajan toimiessa laimentimena, se voi olla kiinteätä, puolikiinteätä tai nestemäistä ainetta, joka toimii välitysaineena, apuaineena tai aktiivisen aineosan väliaineena. Täten seos voi olla tablettien, pastillien, pussien, kap-

selien, eliksiirien, suspensioiden, aerosolien muodossa kiinteänä aineena tai nestemäisessä väliaineessa, voiteina, jotka sisältävät esimerkiksi enintään 10 paino-% aktiivista yhdistettä, pehmeinä ja kovina gelatiinikap-seleina, peräpuikkoina, injektiooliuoksina ja suspensi-
 5 oina ja steriilisti pakattuina jauheina. Sisäänhengittä-mällä antamista varten eräät antomuodot sisältävät aerosoleja, hajoittavia aineita ja höyrystysaineita.

Eräitä esimerkkejä sopivista kantajista ovat lak-
 10 toosi, dekstroosi, sakkaroosi, sorbitoli, mannitoli, tärkkelykset, arabikumi, kalsiumfosfaatti, alginaatit, traganatti, gelatiini, siirappi, metyyliiselluloosa, metyy-li- ja propyylihydroksibentsoaatti, talkki, magnesium-stearaatti ja kivennäisöljy. Keksinnön seokset voidaan,
 15 kuten alalla hyvin tiedetään, formuloida siten, että ak-tiivinen aineosa saadaan vapautumaan potilaalle antami-sen jälkeen nopeasti, yhtämittaisesti tai hidastetusti.

Seosten ollessa formuloituja annosyksikön muotoon, suositeltavaa on, että kukin annosyksikkömuoto sisältää
 20 5 mg - 500 mg, tavallisemmin 25 - 200 mg aktiivista ai-neosaa. Termi "annosyksikkömuoto" tarkoittaa fysikaali-sesti erillisiä yksiköitä, jotka soveltuvat annettaviksi annosyksikköinä ihmispotilaille ja eläimille, kunkin yksikön sisältäessä edeltäkäs in määritetyn määrän aktii-
 25 vista ainetta, jonka on laskettu aiheuttavan halutun terapeuttisen vaikutuksen, tarvittavan farmaseuttisen kantajan yhteydessä.

Aktiiviset yhdisteet tehoavat avarissa annosrajois-sa ja päivittäiset annostukset ovat normaalisti rajois-
 30 sa 0,5-300 mg/kg, ja täysikasvuisia ihmisiä hoidettaessa tavallisemmin rajoissa 5-100 mg/kg. On kuitenkin selvää, että todellisuudessa annettavan yhdisteen määrän määrit-tää lääkäri huomioimalla vallitsevat olosuhteet, hoidet-tavan tilan, annettavan yhdisteen valinta ja valittu
 35 antotie mukaan luettuina, ja sen vuoksi edellä esitettyjä

annosrajoja ei ole tarkoitettu millään tavoin keksinnön piiriä rajoittaviksi.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

5 (i) 0-(4-syaanofenyyli)-N,N-dimetyyliotiokarbamaatti

Seosta, jossa oli 4-syaanofenolia (59,5 g), kaliumkarbonaattia (75,9 g), dimetyyliotiokarbamoyylikloridia (72,9 g) ja kuivaa asetonia (1 litra), sekoitettiin huoneen lämpötilassa kaksi tuntia, sen jälkeen kiehutettiin 16 tuntia (katso Newman ja Karnes J.9.C. 31, 3980 (1966)). Reaktioseos jäähdytettiin, kaadettiin veteen (3 litraa) ja sekoitettiin voimakkaasti 30 minuuttia. Kiinteä aine koottiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä sintterillä, ja kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin tuotetta harmahtavan valkeana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 122-123°C.

(ii) S-(4-syaanofenyyli)-N,N-dimetyyliotiokarbamaatti

Kohdan (i) tuotetta (51,0 g) lämmitettiin sinkkivillan (4,0 g) kanssa typpivirran suojaamana 220°C:ssa 3 tuntia.

Raaka tuote kiteytettiin uudelleen (CCl₄/heksaani), jolloin saatiin puhtaanvalkeita neulasia, sulamispiste 110°C.

(iii) 4-merkaptobentsonitriili

25 Kohdan (ii) tuotetta (35,3 g) kiehutettiin 4-prosenttisen kaliumhydroksidin etanoliliuoksen (720 ml) kanssa kaksi tuntia.

Etanoli haihdutettiin pois, jäännös suspendoitiin veteen ja tehtiin happameksi 2-molaarisella suolahapolla. Muodostunut sakka koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä kellertävänä kiinteänä aineena, sulamispiste noin 60°C.

(iv) 3-(4-syaanofenyylitio)-1-klooripropaani

Kiehuvaan suspensioon, jossa oli 4-merkaptobentsonitriiliä (10,00 g), kaliumkarbonaattia (30,67 g) ja kuivaa asetonia (100 ml), lisättiin 1-bromi-3-klooripropaania (11,67 g) ja kiehuttamista jatkettiin edelleen kolme tuntia. Tässä vaiheessa lisättiin vielä erä (6 g) bromi-klooripropaania, minkä jälkeen kiehuttamista jatkettiin edelleen 16 tuntia.

Reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jäännöstä sekoitettiin veden (100 ml) kanssa, sitten uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 100 ml); uutteen kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin keltaista öljyä. Raaka öljy tislattiin Vigreux-kolonissa ja kerättiin fraktiot, joiden kiehumispiste oli $160^{\circ}\text{C}/0,4$ mm Hg, jolloin saatiin tuotetta värittömänä öljynä, joka kiteytyi paikoillaan ollessaan.

(v) 4-(3-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyyli-fenoksi)-propyyli-tio)bentsonitriili

Suspensioon, jossa oli bentseenillä pestyä 5 %:sta natriumhydridiä (0,57 g) kuivassa dimetyyli-formamidissa (50 ml), lisättiin 2,4-dihydroksi-3-propyyli-asetofenia (4,56 g) ja natriumjodidia (3,55 g), ja seosta sekoitettiin 50°C :ssa 20 minuuttia. Sitten lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 3-(4-syaanofenyylitio)-1-klooripropaania (5,00 g) kuivassa dimetyyli-formamidissa (15 ml), ja reaktioseosta lämmitettiin ja sekoitettiin 100°C :ssa neljä tuntia.

Reaktioseos jäähdytettiin, dimetyyli-formamidi haihdutettiin pois vakuuissa, jäännöstä sekoitettiin veden (100 ml) kanssa ja uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin 25 %:isella natriumkarbonaattiliuoksella (2 x 150 ml) ja vedellä (2 x 200 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin tuotetta ruskeana öljynä, joka kiteytyi nopeasti, sulamispiste 100°C .

(vi) 1-{2-hydroksi-3-propyyli-4-[3-(4-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli)propoksi]fenyyli}-etanoni

5 Liuokseen, jossa oli bentsonitriiliä (valmistettu kuten kohdassa (v) edellä) (6,7 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (60 ml), lisättiin natriumatsidia (2,96 g) ja ammoniumkloridia (2,44 g) ja suspensiota lämmitettiin 120°C:ssa kaksi tuntia. Lisättiin vielä erä natriumatsidia (1,2 g) ja ammoniumkloridia (1,0 g) ja lämmittämistä jatkettiin edelleen kaksi tuntia.

10 Reaktioseos jäädytettiin, sekoitettiin veden (600 ml) kanssa, ja suodatettu aine kuivattiin vakuumissa ja kiteytettiin lopuksi uudelleen etanoli/vesi-seoksesta (poistamalla väri puuhiilellä), jolloin saatiin otsikon yhdistettä beigevärisenä kiinteänä aineena, sulamispiste 15 160-162°C.

Samalla tavalla valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

- 1 a 4-[2-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenoksi)etyyli]tio-bentsonitriiliä, sulamispiste 114-116°C;
- 1 b 1-{2-hydroksi-3-propyyli-4-[2-(4-(1H-tetratsol-5-yyli)-fenyyli)etoksi]fenyyli}-etanonia, sulamispiste 167-169°C.
- 20

Esimerkki 2

(i) 2-hydroksi-3-propyyli-4-tioasetofenoni

Yllä mainittua yhdistettä valmistettiin esimerkissä 1 selostetulla tavalla vaiheiden (i), (ii) ja (iii) mukaisesti käyttämällä lähtöaineena 2,4-hydroksi-3-propyyliasetofenonia, sulamispiste 70-72°C.

25

(ii) 2-hydroksi-3-propyyli-4-(3-klooripropyyli-tio)asetofenoni

Yllä mainittua yhdistettä valmistettiin esimerkissä 1 (iv) selostetulla tavalla käyttämällä edellä mainittua kohdan (i) tuotetta. Saatu yhdiste oli nestettä, kiehumispiste 205°C/0,05 mm Hg.

30

(iii) 4-[3-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenyylitio)propoksi]bentsonitriili

35 Tätä yhdistettä valmistettiin esimerkissä 1 (v) selostetulla tavalla käyttämällä 4-syaanofenolia ja edellä

mainittua kohdan (ii) tuotetta, sulamispiste 90-92°C.

(iv) 1-{2-hydroksi-3-propyyli-4-[3-(4-(1H-tetratsol-5-yyli)fenoksi)propyyllitio]fenyyli}-etanoni

5 Tätä yhdistettä valmistettiin esimerkissä 1 (vi) selostetulla tavalla käyttämällä substraattina edellä mainitun kohdan (iii) bentsonitriiliä, sulamispiste 178-182°C.

Samalla tavalla valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

2.a 4-[2-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenyylitio)etoksi]-
10 bentsonitriili, sulamispiste 102-104°C;

2.b 1-{2-hydroksi-3-propyyli-4-[2-(4-(1H-tetratsol-5-yyli)-fenoksi)etyyllitio]fenyyli}-etanoni, sulamispiste 172-175°C.

Esimerkki 3

15 (i) 4-(3-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenyylitio)propyyli)bentsonitriili

Tätä yhdistettä valmistettiin esimerkin 1(v) menetelmällä käyttämällä kuitenkin 2-hydroksi-3-propyyli-4-tioasetofenonia, sulamispiste noin 80°C.

20 (ii) 1-{2-hydroksi-3-propyyli-4-[3-(4-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyllitio)propyyllitio]fenyyli}-etanoni

Tätä yhdistettä valmistettiin esimerkin 1 (vi) menetelmällä käyttämällä substraattina edellä kohdassa (i) saatua bentsonitriiliä, sulamispiste 160-162°C.

Esimerkki 4

25 1-{2-hydroksi-3-propyyli-4-[3-(4-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyllisulfinyyli)propoksi]fenyyli}-etanoni

1-[2-hydroksi-3-propyyli-4-[3-(4-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyllitio)propoksi]fenyyli]-etanonia (0,412 g) liuotettiin metanoliin (20 ml) ja lisättiin 20 %:ista vetyperoksidin vesiliuosta (0,7 ml). Saatua liuosta kie-
30 hutettiin 36 tuntia (katso Drabowicz ja Mikozejczyk, Synth. Comm. 11 (12) 1025-1030 (1981)).

Lisättiin vettä (20 ml), metanoli haihdutettiin vakuumissa, jällelle jäänyt vesifaasi uutettiin etyyliase-
35 taatilla (2 x 20 ml); yhdistetyt orgaaniset uutteen kui-

vattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin
 vakuumissa, jolloin saatiin vaaleankeltaista kiinteätä
 ainetta, joka kiteytettiin uudelleen etanoli/vesi-seok-
 sesta (poistamalla väri puuhiilellä), jolloin saatiin
 5 sulfoksidi-tuotetta nukkaisina valkeina kiteinä, sula-
 mispiste 130°C , hajoten.

Samalla tavalla valmistettiin seuraavaa yhdistettä:
 1-{2-hydroksi-3-propyyli-4- $\sqrt{2}$ -(4-(1H-tetratsol-5-yyli)-
 4.a fenyyllisulfonyyli)etoksi}fenyyli}-etanonia, sulamispis-
 10 te $128-130^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 5

1-{2-hydroksi-3-propyyli-4- $\sqrt{3}$ -(4-(1H-tetratsol-5-
 yyli)fenyyllisulfonyyli)propoksi}fenyyli}-etanoni
 15 1-{2-hydroksi-3-propyyli-4- $\sqrt{3}$ -(4-(1H-tetratsol-5-
 yyli)fenyyllitiopropoksi}fenyyli}-etanolia (0,412 g) liuo-
 tettiin jääetikkahappoon (6 ml) ja seokseen lisättiin
 20 %:ista vetyperoksidin vesiliuosta (1 ml). Saatua
 liuosta lämmitettiin 60°C :ssa 24 tuntia. Reaktioseos jääh-
 dytettiin, kaadettiin veteen (75 ml) ja sekoitettiin
 20 voimakkaasti 30 minuuttia. Höytinen sakka koottiin tal-
 teen suodattamalla, kuivattiin vakuumissa ja kiteytet-
 tiin lopuksi uudelleen etanoli/vesi-seoksesta (poista-
 malla väri puuhiilellä), jolloin saatiin haluttua sulfo-
 nia valkeana kiinteänä aineena, sulamispiste 120°C .
 25 Samalla tavalla valmistettiin seuraavia yhdisteitä:
 1-{2-hydroksi-3-propyyli-4- $\sqrt{3}$ -(4-(1H-tetratsol-5-yyli)-
 4.a fenoksi)propyyllisulfonyyli}fenyyli}-etanonia, sulamispis-
 te $168-172^{\circ}\text{C}$;
 1-{2-hydroksi-3-propyyli-4- $\sqrt{2}$ -(4-(1H-tetratsol-5-yyli)-
 30 5.b yyli)-fenyyllisulfonyyli)etoksi}fenyyli}-etanonia, sula-
 mispiste $197-199^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 6

1-{2-hydroksi-3-propyyli-4- $\sqrt{3}$ -(4-tiosyaanofenoksi)-propoksi/fenyyli}-etanoni

Seosta, jossa oli 4-(3-klooripropoksi)-2-hydroksi-
 5 3-propyyliasetofenonia (4,06 g), 4-tiosyaanofenolia
 (IACS Vol. 78, s. 858) (2,25 g), natriumjodidia (2,25 g)
 ja vedetöntä natriumkarbonaattia (6 g), kiehutettiin ja
 sekoitettiin paluujäähdyttäjän alla metyylietyyliketonis-
 sa (60 ml, vedetöntä) 80 tuntia. Liuotin haihdutettiin
 10 pois ja järeille jäänyttä massa sekoitettiin veden (100 ml)
 ja dikloorimetaanin (100 ml) kanssa. Orgaaninen kerros
 erotettiin ja vesikerros uutettiin toisen kerran dikloori-
 metaanin kanssa (100 ml). Kaksi orgaanista kerrosta yhdis-
 tettiin, pestiin vedellä ja kuivatettiin vedettömällä mag-
 15 nesiumsulfaatilla. Kuiviin haihduttamisen jälkeen järeille
 jäi 5,0 g keltaista kumimaista hartsia, joka kiteytyi
 hitaasti. Tämä kiteytettiin uudelleen eetteri/petroli-
 eetteri-seoksesta, jolloin saatiin 3,2 g valkeata kiin-
 teätä ainetta, sulamispiste 85°C.

20 Samalla tavalla valmistettiin seuraavaa yhdistettä:

6a 1-{2-hydroksi-3-propyyli-4- $\sqrt{2}$ -(4-tiosyaanofenoksi)etok-
 si/fenyyli}-etanonia, sulamispiste 86°C.

Esimerkki 7

25 1-{2-hydroksi-3-propyyli-4- $\sqrt{3}$ -(4-(1H-tetratsol-5-
yyli) fenoksi)propoksi/fenyyli}-etanoni

Seosta, jossa oli 1-{2-hydroksi-3-propyyli-4- $\sqrt{3}$ -
 (4-tiosyaanofenoksi)propoksi/fenyyli}-etanonia (7,7 g,
 natriumatsidia (3,9 g) ja ammoniumkloridia (3,2 g) liuo-
 tettuna vedettömään dimetyyliformamidiin (40 ml), sekoit-
 30 tettiin ja lämmitettiin 115°C:ssa 4 tuntia.

Seos kaadettiin 200 ml:aan jää/vesi-seosta ja
 pH säädettiin arvoon 3,0 1-norm. suolahapolla, jolloin
 muodostui keltaista sakkaa. Tämä koottiin talteen, pes-
 tiin vedellä ja liuotettiin 2-norm. NaOH-liuoksseen
 35 (80 ml). Tämä liuos uutettiin kaksi kertaa 40 ml:lla
 eetteriä ja orgaaniset kerrokset hävitettiin. Vesikerros

tehtiin happameksi 5-norm. suolahapolla, minkä seurauksena muodostui tarttuksaa kiinteätä saostumaa. Vesipitoisesta metanolista kiteyttämisen jälkeen saatiin 5,9 g vaaleankeltaista kiinteätä ainetta, sulamispiste 114°C.

Samalla tavalla valmistettiin seuraavaa yhdistettä:
 1-{2-hydroksi-3-propyyli-4-[2-(4-(1H-tetratsol-5-yyli-
 7.a tio)fenoksi)etoksi]fenyyli}-etanonia, sulamispiste 160°C.

Esimerkki 8

1-1-{2-hydroksi-3-propyyli-4-[2-(4-(1H-tetratsol-5-yyli-
 yylisulfonyyli)fenoksi)-etoksi]fenyyli}-etanoni
 1-{2-hydroksi-3-propyyli-4-[2-(4-(1H-tetratsol-6-
 yylitio)fenoksi)etoksi]fenyyli}-etanonia (1,85 g) liuotettiin 30 ml:aan jääetikkahappoa. Lisättiin vetyperoksidia (100 ml, 5 ml) ja seosta sekoitettiin ja lämmitettiin 70°C:ssa 6 tuntia. Liuotin haihdutettiin pois vaakuumissa ja jäännöstä trituroitiin veden kanssa kunnes muodostui kiinteätä ainetta. Eetteri/petrolieetteriseoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen saatiin 1,02 g valkeata tuotetta, sulamispiste 100-102°C.

Samalla tavalla valmistettiin seuraavaa yhdistettä:
 8.a 1-{2-hydroksi-3-propyyli-4-[3-(4-(1H-tetratsol-5-yyli-sulfonylifenoksi)propoksi]fenyyli}-etanonia, sulamispiste 88-90°C.

Edellä esitetyissä esimerkeissä selostetuista keksinnön mukaisista farmaseuttisista yhdisteistä valmistetaan seuraavia seosmuotoja.

Esimerkki 9

Aerosoli

30	Aktiivinen aineosa	100 mg
	Etanoli	30 mg
	Ponneaine 12/114	g.s.

Aktiivinen aineosa liuotetaan etanoliin, täytetään lasipulloihin, suljetaan venttiilillä (mitoitettu 0,05 ml:ksi) ja täytetään ponneaineseoksella.

Esimerkki 10Tabletti

	Aktiivinen aineosa	100 mg
	Kuivattu tärkkelys	400 mg
5	Polyvinyylipyrrolidoni	50 mg
	Natriumkarboksimeetyyli-tärkkelys	50 mg
	Steariinihappo	20 mg

10 Aktiivinen aineosa ja tärkkelys sekoitetaan yhteen ja muodostetaan massa polyvinyylipyrrolidonin alkoholi-liuoksen kanssa. Massa puristetaan seulan läpi, kuivataan, lajitellaan koon mukaan ja sekoitetaan natriumkarboksimeetyyli-tärkkelyksen ja steariinihapon kanssa ennen puristamistaan tablettikoneella. Saadaan tabletteja, joiden paino on 620 mg.

15

Esimerkki 11Kapselit

	Aktiivinen aineosa	50 mg
	Tärkkelysjauhe	300 mg
	Silikoni-neste	5 mg

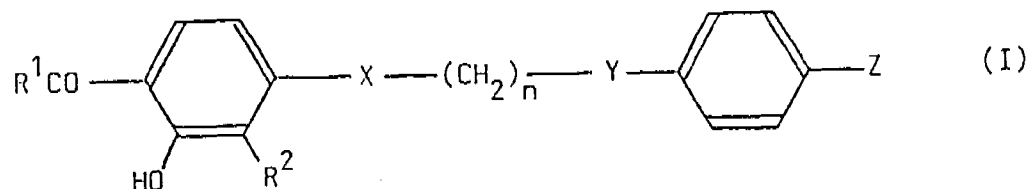
20

Osa tärkkelyksestä sekoitetaan silikoni-nesteen kanssa. Jauheeseen lisätään aktiivinen aineosa ja loput tärkkelyksestä. Tämä sekoitettu seos täytetään koviin gelatiinikapseleihin.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yhdisteen, jonka kaava on

5



10 jossa R^1 on vety tai C_{1-6} -alkyyli, R^2 on vety, C_{1-6} -alkyyli tai C_{3-6} -alkenylyli, X ja Y kumpikin on happi, rikki, sulfinyyli tai sulfonyyli, n on 2-6 ja Z on 1H-tetratsol-5-yyli, 1H-tetratsol-6-yyli, 1H-tetratsol-5-yyli-sulfinyyli, 1H-tetratsol-5-yyli-sulfonyyli, syaano tai

15 tiosyaano, edellyttäen, että kun X ja Y kumpikin on happi, Z on 1H-tetratsol-5-yyli, 1H-tetratsol-5-yyli-sulfinyyli tai 1H-tetratsol-5-yyli-sulfonyyli; ja sen suo-

20 lojen valmistamiseksi; t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa Z on CN tai SCN, annetaan reagoida atsidin kanssa, minkä jälkeen seuraa valinnaisesti, silloin kun halutussa yhdisteessä X

ja/tai Y on sulfinyyli tai sulfonyyli tai Z on 1H-tetratsol-5-yyli-sulfinyyli tai 1H-tetratsol-5-yyli-sulfonyyli, ha-

pettaminen.

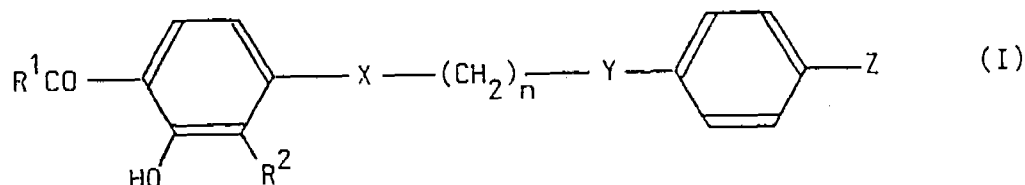
25 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on C_{1-6} -alkyyli, R^2 on C_{1-6} -alkyyli, X on happi tai rikki, Y on rikki, n on 2 tai 3 ja Z on 1H-tetratsol-5-yyli tai 1H-tetratsol-6-yyli.

30 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on C_{1-6} -alkyyli, R^2 on C_{1-6} -alkyyli, X on happi, Y on rikki, Z on 1H-tetratsol-5-yyli ja n on 2 tai 3.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln

5



10 vari R^1 är väte eller C_{1-6} -alkyl, R^2 är väte, C_{1-6} alkyl eller C_{3-6} alkenyl, X och Y är vardera syre, svavel, sulfinyl eller sulfonyl, n är 2-6 och Z är 1H-tetrazol-5-yl, 1H-tetrazol-5-yltio, 1H-tetrazol-5-ylsulfinyl, 1H-tetrazol-5-ylsulfonyl, cyano eller tiocyano, med
 15 villkor av att då X och Y vardera är syre, är Z 1H-tetrazol-5-yltio, 1H-tetrazol-5-ylsulfinyl eller 1H-tetrazol-5-ylsulfonyl; och salt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar en förening med formeln (I), vari Z är CN eller SCN, med en azid, och sedan
 20 oxiderar då X och/eller Y i den önskade föreningen är sulfinyl eller sulfonyl eller Z är 1H-tetrazol-5-ylsulfinyl eller 1H-tetrazol-5-ylsulfonyl.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening,
 25 vari R^1 är C_{1-6} alkyl, R^2 är C_{1-6} alkyl, X är syre eller svavel, Y är svavel, n är 2 eller 3 och Z är 1H-tetrazol-5-yl eller 1H-tetrazol-5-yltio.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening,
 30 vari R^1 är C_{1-6} alkyl, R^2 är C_{1-6} alkyl, X är syre, Y är svavel, Z är 1H-tetrazol-5-yl och n är 2 eller 3.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP 28063 (COT C 65/32) , 35228 (COTD 401/06),
56172 (COT C 59/90)

WO _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Leena Uusik

Allekirjoitus