

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 800295 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 800295

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D231/56

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **31.01.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **31.01.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

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

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

19.02.1979 IT 20305_A/79

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A., Viale Amelia 70, 00181 Roma, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Silvestrini, Bruno, Italia, ITALIA, (IT)

2 •Baocchi, Leandro, Italia, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

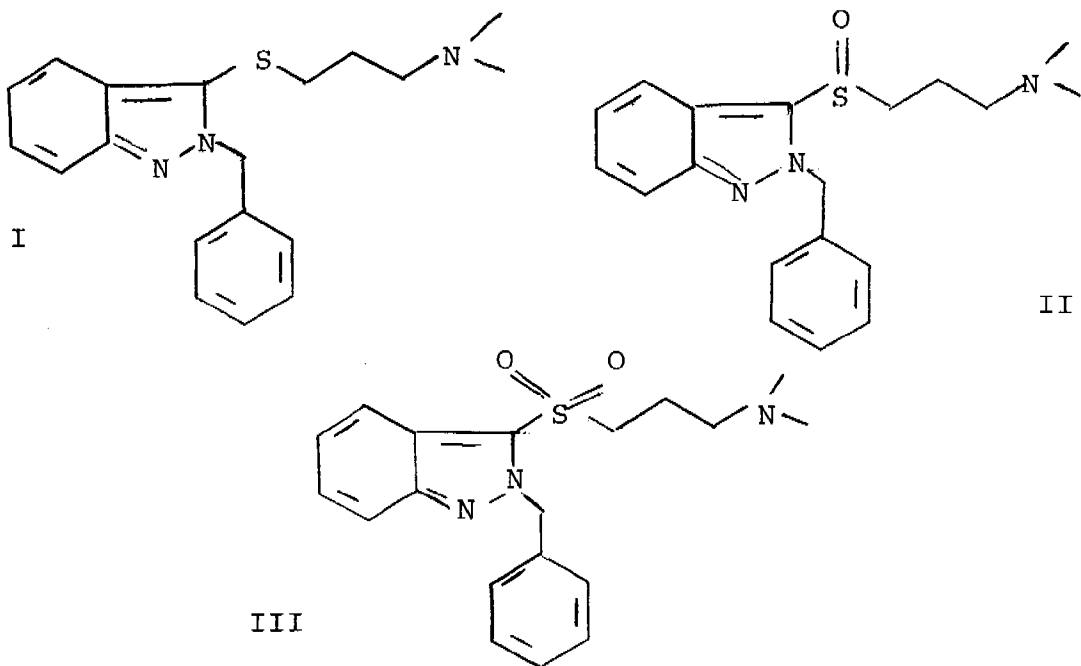
Emäksiset tio-indatsolit.

Basiska tio-indazoler.

Aziende Chimiche Riunite Angelini
Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia, 70
Rome
Italia

Emäksiset tio-indatsolit. - Basiska tio-indazoler.

Oheisen keksinnön kohteena on 2-bentsyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyy-
litio)-2H-indatsoli (I) sekä sen sulfoksidit (II) ja sen sulfoni
(III):



Oheisen keksinnön mukaiset yhdisteet (joita jäljempänä kutsutaan
"tuotteiksi") kuuluvat 2-alkyyli-3-alkyyllitio-substituoitujen

indatsolien luokkaan. Tämän luokan yhdisteitä ei ole koskaan aikaisemmin kuvattu; täydellisiä perusteluja varten kts. L. Baiocchi et al., (Synthesis (9) 1978, 633-648).

Oheisessa keksinnössä kuvattuja tuotteita lähemmin muistuttavat yhdisteet ovat indatsolin 1-alkyyli-3-alkyylibksijohdoksia, kuten esimerkiksi bentsydamini (G. Palazzo, USA-patentti 3,318,905, toukokuu 9, 1967) ja 1-alkyyli-3-alkyyliitio-indatsolijohdos (T. Kuroda et al., Japan Kokai 75,130,759; lokakuu 16, 1975).

Jälkimmäinen ja "tuotteet" kuitenkin eroavat toisistaan merkittävästi sekä kemiko-fysikaalisella tasolla että farmakologisella tasolla.

Bentsydaminiin verrattuna on esimerkiksi yhdisteen (I) fluoresenssispektrin intensiteetti vesiliuoksessa 100 kertaa pienempi (bentsydamini: eksitaatio 311 nm; emissio 360 nm - yhdiste (I): eksitaatio 320 nm; emissio 395 nm).

Laboratorioeläimillä suoritettut farmakologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että "tuotteilla" on anti-inflammatorinen aktiivisuus, joka tulee esiin sekä paikallista että systeemistä tietä, sekä paikallisanesteettinen aktiivisuus ja disenfioiva vaikutus, jotka ilmenevät ainoastaan paikallisen applikoinnin jälkeen. Verrattuna bentsydaminiin ja edellä mainittuun 1-alkyyli-3-alkyyliitio-johdokseen "tuotteilla" on, kuten jäljempänä kuvataan tarkemmin, suotuisampi farmakologisen aktiivisuuden ja ärsyttävien tai toksisten vaikutusten välinen suhde, mikä parantaa ja laajentaa sen käyttömahdollisuuksia.

Näiden tulosten perusteella tuotteiden voidaan ennustaa olevan terapeuttisesti mielenkiintoisia tavallisten tulehdustyyppisten tautien kannalta, sekä systeemisesti että paikallisesti. Jälkimmäisessä antamistavassa paikallisanesteettinen ja disenfioiva aktiivisuus täydentävät hyödyllisesti anti-inflammatorista aktiivisuutta, koska moniin tulehdustauteihin liittyy tuskallisia liihakherkkyys- ja infektiotiloja.

Laboratoriotutkimukset on suoritettu käyttämällä seuraavia testejä:

Anti-inflammatorinen aktiivisuus. - Systemisessä tavassa anti-inflammatorinen aktiivisuus tutkittiin käyttämällä Winter'in et al.-menetelmää (C.A. Winter, E.A. Risley, G.W. Nuss, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544, 1962), jossa selvitetään jalkapohjan turvotusta rotilla. Karrageenin lisäksi käytettiin flogogeenisina aineina panimohiivaa (5 %) ja Zucker'in ja Borrelli'n menetelmällä valmistettua sidekudoshomogenaattia (M.B. Zucker, J. Borrelli, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 109, 779, 1962). Vertailutuotteina käytettiin asetyylisalisyylihappoa, fenyylibutatsonia, indometasiinia ja bentsydamiinia. Farmaseuttiset tuotteet annettiin suun kautta 30 minuuttia ennen ärsytysaineen injisointia. Kaikilla kolmella käytetyllä ärsytysaineella "tuotteilla" on tilastollisesti merkittävä anti-inflammatorinen vaikutus annoksesta 60 mg/kg p.o. lähtien. Suuremmilla annoksilla "tuotteiden" vaikutus kasvaa osoittaen hyvää annos/teho-korrèlaatiota.

Bentsydamiini on osoittautunut aktiiviseksi korkeammilla annoksilla suhteessa 1:2. Indometasiini on aktiivinen vain karrageenitestissä, mikä on sopusoinnussa Winter et al. (1962) aikaisemmin ilmoittaman kanssa. Sen sijaan se on epäaktiivinen panimohiiva- ja kudoshomogenaatti-testeissä. Myös fenyylibutatsoni ja ^asetyyylisalisyylihapo ovat aktiivisia karrageenia vastaan, mutta eivät panimohiivaa ja kudoshomogenaattia vastaan. Näiden kahden farmaseuttisen tuotteen aktiiviset annokset ovat verrattavissa tässä yhteydessä raportoitujen kolmen "tuotteen" vastaaviin annoksiin.

Niillä voidaan siten päätellä olevan laajempi anti-inflammatoristen vaikutusten kirjo kuin indometasiinilla, fenyylibutatsonilla ja aspiriinilla. Bentsydamiiniin verrattuna niillä on lisäksi etuna selvempi anti-inflammatorinen aktiivisuus.

"Tuotteet" tutkittiin paikallisesti samoilla edellä kuvatuilla testeillä; ne applikoitiin paikallisesti voiteena 3 % ja 5 % konsentraatioissa tai injisoitiin käpälään yhdessä ärsytysaineen kanssa. Vertailutuotteena käytettiin bentsydamiinia, jolla on raportoitu olevan samanlaisia paikallistyyppisiä käyttötapoja kuin mitä "tuotteilla" ennustetaan olevan. Jälkimmäiset ovat olleet anti-inflammatorisesti aktiivisia sekä applikoituna käpälään voiteena että paikallisesti injisoituna. Tässä jälkimmäisessä tapauksessa aktiiviset annokset ovat välillä 0,032 ja 0,064 mg/kg. Oraalisten aktiivisten annosten

ja paikallisen käytön aktiivisten annosten välinen suhde on noin 1000 : 1, joka osoittaa, että "tuotteet" estävät tulehdusprosesseja paikallisten mekanismien kautta.

Bentsydamiini on noin kaksi kertaa vähemmän aktiivinen kuin tuotteet.

Paikallisanesteettinen vaikutus - Käytettiin klassillista kaniinin-silmän paikallisanestesia-testiä ja testiä, jossa tutkitaan suotautumista hiirenhäntään (C. Bianchi, J. Franceschini, Brit. J. Pharmacol. 9, 290, 1954).

Ensimmäisessä näistä kahdesta menetelmästä määritetään paikallisanestettisen aktiivisuuden lisäksi myös kyky tunkeutua limakalvojen läpi; jälkimmäisessä taas määritetään anesteettinen aktiivisuus riippumatta kyvystä tunkeutua kudosten läpi, koska farmaseuttinen yhdiste injisoidaan mainittujen kudosten sisäpuolelle.

Kun nämä kaksi arvoa lähenevät toisiaan yhä enemmän ja enemmän, tämä on osoitus siitä, että farmaseuttinen aine kykenee tunkeutumaan kudosten läpi. "Tuotteet" ovat osoittautuneet aktiivisiksi kummassakin testissä samassa konsentraatiossa, so. 0,1 %.

Tämä tulos osoittaa, että ne tunkeutuvat erittäin hyvin kudosten läpi. Bentsydamiinin aktiivisuus on puolet "tuotteiden" aktiivisuudesta, mikä osoittaa tunkeutumisen kudosten läpi olevan vastaavanlainen.

Indometasiinilla, fenyylibutatsonilla ja asetyyლისალისილიhapolla ei toisaalta samoissa koeolosuhteissa ole lainkaan paikallisanesteettisia vaikutuksia.

Ärsytysvaikutus - Paikallisanesteettisen vaikutuksen tutkimisen rinnalla tutkittiin paikallista ärsytystä, joka ilmenee turvotusilmiönä ja punoittamisena, vastaavasti silmässä, kun on kysymys paikallisanestesiasta kaniinilla, ja hännässä, kun on kysymys anestesiasta suotautumisen kautta hiirelle. "Tuotteet" eivät aiheuttaneet mitään paikallista ärsytystilmiötä edes kaksi kertaa niin korkeissa annoksissa kuin missä ne ovat paikallisanesteettisia.

Bentsydamiinilla toisaalta havaittiin annosten, jotka ovat paikallis-anesteettisia ja jotka aiheuttavat ärsytystä, olevan osittain päällekkäin.

Desinfioiva vaikutus - Tutkimuksessa käytettiin tavanomaista kuppi-testiä ja kiinteää kasvatusalustaa. Tutkittiin seuraavat mikro-organismit: *Escherichia Coli*; *Streptococcus Aureus* ja *Faecalis*; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Candida albicans*; *Aspergillus niger*; *Saccaromices cerevisiae*.

"Tuotteilla" on epäspesifinen antimikrobinen vaikutus, so. desinfioimistyyppinen vaikutus, joka alkaa konsentraatiossa 0,05 %.

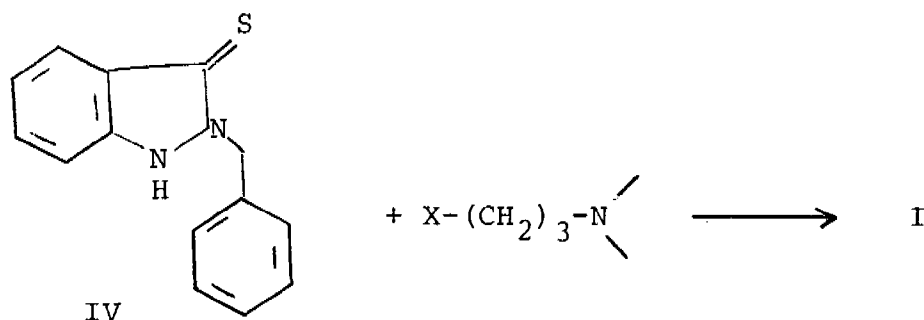
Bentsydamiinilla on samanlainen vaikutus sekä laadullisesti että määrällisesti. Fenyylibutantsoni, indometasiini ja asetyylisalisyylihappo ovat taas osoittautuneet epäaktiivisiksi.

Ulserogeeninen vaikutus - "Tuotteet" ovat osoittautuneet vapaaksi haavauttavista vaikutuksista annokseen 250 mg/kg p.o. asti, kun tutkimuksissa käytettiin rottia ja Cioli'n et al. kuvaamia olosuhteita. (V. Cioli, B. Silvestrini, F. Dordoni, *Exp.mol.Patol.*, 6, 68, 1967).

Farmakologiset tulokset osoittavat siten, että "tuotteet" ovat farmaseuttisia aineita, joilla on pääasiassa anti-inflammatorisia vaikutuksia. Ne ovat selvästi erilaisia kuin nk. aspiriinimaiset aineet, koska niillä ei ole haavauttavia vaikutuksia gastrointestinaaliseen limakalvoon ja koska niiden pääasiallinen tehokkuus ilmenee paikallista tietä.

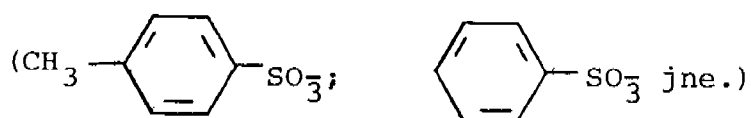
2-bentsyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyylitio)-2H-indatsoli (I) voidaan valmistaa erilaisilla synteeseillä, jotka voidaan jakaa neljään erityyppiin.

A) Alkyloidaan tunnettu 2-bentsyyli-indatsolin-3-tioni (IV) (G. Corsi et al. *Annali Chimica*, Rome. 60, 246-258, 1970) seuraavan kaavion mukaisesti:



jossa X on sopiva korvattava ryhmä. X:n laatu voi vaihdella. Sen valinta riippuu mahdollisuuksista, kuten yhdisteen saatavuudesta, laite- ja työturvallisuusongelmista.

Se voi olla esimerkiksi halogeeni (erityisesti Cl), sulfoniesteri



tai myös hydroksiryhmä, jos mukana on sopivia katalyyttejä.

Reaktio-olosuhteet riippuvat valitusta korvattavasta ryhmästä.

2-bentsyyli-indatsolin-3-tioni (IV) voidaan siten muuntaa vastaavaksi anioniksi. Reaktio voidaan suorittaa mitä erilaisimmissa poraalisissa ja polaarittomissa orgaanisissa liuottimissa tai kaksifaasisessa vesi-liuottimessa.

Anionin valmistusolosuhteet valitaan riippuen liuottimesta sekä käytetyn emäksen saatavuudesta että käsittelyn helppoudesta. Siten on mahdollista suspendoida standarditekniikalla valmistettu 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionin (IV) alkalisuola tai maa-alkalisuola orgaaniseen liuottimeen ja lisätä 3-klooripropyyli-N,N-dimetyyliamiinin tai muun kuvatus alkylointiaineen liuos samassa tai jossakin muussa ensimmäisen liuottimen kanssa yhteensopivassa liuottimessa. Vaihtoehtoisesti on mahdollista muodostaa anioni in situ, esimerkiksi sekoittamalla näitä kahta reaktiokomponenttia liuottimessa ja alkali-karbonaatin läsnäollessa.

Reaktio voidaan suorittaa yhdessä faasissa käyttämällä polaarista

liuotinta, kuten etanolia. Tällaisessa tapauksessa on mahdollista käyttää 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionin natriumsuolaa tai muodostaa suola in loco lisäämällä se alkalisen etylaatoin ekvimolaariseen liuokseen.

Lopuksi on myös mahdollista käsitellä 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionin (IV) natriumsuolan vesiliuos alkylointiaineen liuoksella sopivassa orgaanisessa liuottimessa faasinsiirtoaineen läsnäollessa.

Lisäksi aina ei ole välttämätöntä muuntaa 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionia (IV) vastaavaksi anioniksi.

Siinä erityistapauksessa, että $X = Cl$, kun halutaan saada 2-bentsyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli-2H-indatsolin (I) hydrokloridi, on mahdollista saattaa 2-bentsyyli-indatsolin-3-tioni (IV) sellaisenaan reagoimaan suoraan 3-klooripropyyli-N,N-dimetyyliamiinin kanssa sopivassa orgaanisessa liuottimessa lämpötilassa, joka on tavallisesti itse liuottimen refluksointilämpötila. Jos valittu liuotin on epäpolaarinen liuotin, I-hydrokloridi eroaa suoraan sellaiseensa reaktion aikana. Jos taas liuotin on polaarinen, mainittu hydrokloridi yleensä saostuu, kun reaktion lopussa liuosta jäähdytetään.

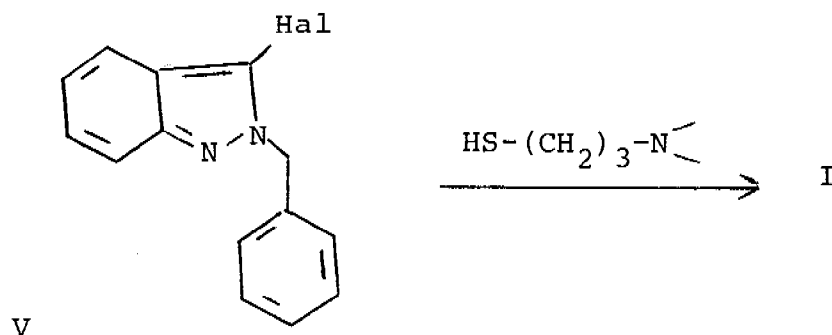
Myös siinä tapauksessa, että korvattavana ryhmänä käytetään OH-ryhmää, reaktio voidaan suorittaa ei-suolamuotoisella tiolilla ja sopivien katalyyttien läsnäollessa. Katalyyttinä voidaan menestyksellisesti käyttää disykloheksyylikarbodi-imidiä ja pientä määrää kupari(I)kloridia.

Ammattimiehelle on selvää, että muut reaktio-olosuhteet, kuten aika ja lämpötila, voidaan valita tapaus tapaukselta riippuen käytetystä reaktiosta ja sen toteuttamiseen käytettävissä olevista laitteista.

Suurimmat käyttökelpoiset lämpötilat ovat kuitenkin liuotinten kiehumispisteet ilmakehän paineessa. Sen sijaan ei ole tarpeen käyttää ympäröivää lämpötilaa alhaisempia lämpötiloja.

Reaktioaika vaihtelee tarkoituksenmukaisuussyistä muutamasta minuutista (reaktiot, jotka suoritetaan korkeissa lämpötiloissa ja jatkuva-toimisissa laitteissa) enintään 18 tuntiin asti kaikkein epäsuotuisimmissa tapauksissa.

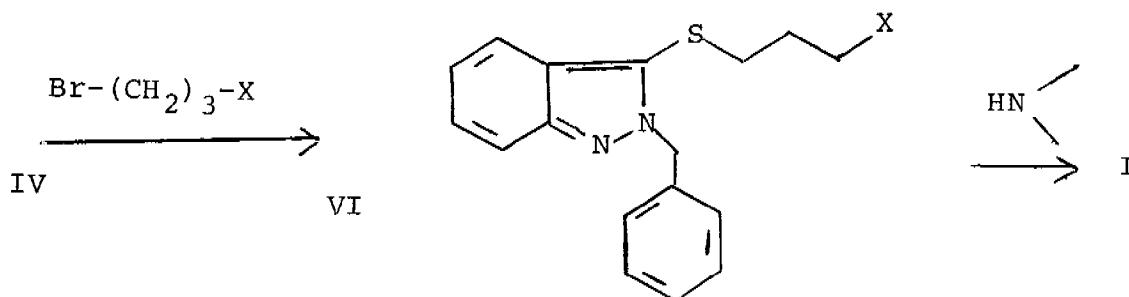
B) 2-bentsyyli-3-(3-dimetyyliamino-propyyllitio)-2H-indatsoli (I) voidaan vaihtoehtoisesti saada antamalla tunnetun 3-dimetyyliamino-propyyllitiolin vaikuttaa 2-bentsyyli-3-halogeeni-indatsoliin (V) seuraavan kaavion mukaisesti:



Kuten A-tyyppisissä reaktioissakin myös tässä tapauksessa reaktioolosuhteet, liuotin, lämpötila, aika riippuvat valitusta tekniikasta. Yleensä on tarkoituksenmukaista käyttää 3-dimetyyliaminopropyyllitiolin anionia.

2-bentsyyli-3-kloori-indatsoli on kuvattu kirjallisuudessa, kun taas 3-bromi-yhdiste voidaan valmistaa standardimenetelmillä lähtemällä tunnetusta 2-bentsyyli-1,2-dihydro-3H-indatsol-3-onista.

C) Seuraava reaktiokaavio esittää 2-bentsyyli-3-(3-dimetyyliamino-propyyllitio)-2H-indatsolin (I) kolmatta synteesityyppiä:



Myös tässä tapauksessa X voi olla halogeeni tai sulfoniesterijohdos tai se voi olla myös OH.

Siinä erityistapauksessa, että $\text{X} = \text{Cl}$, välituotteena käytetään helposti saatavissa olevaa 2-bentsyyli-3-(3-klooripropyyllitio)-indatsolia (VI_a).

2-bentsyyli-indatsolin-3-tioni (IV) reagoi itse asiassa helposti 1-bromi-3-klooripropaanin kanssa emäksen, joka sopii suolan muodostamiseen, läsnäollessa sekä polaarisisissa että polaarittomissa liuottimissa, jolloin saadaan hyvällä saannolla 2-bentsyyli-3-(3-klooripropyylitio)-indatsolia (VI_a).

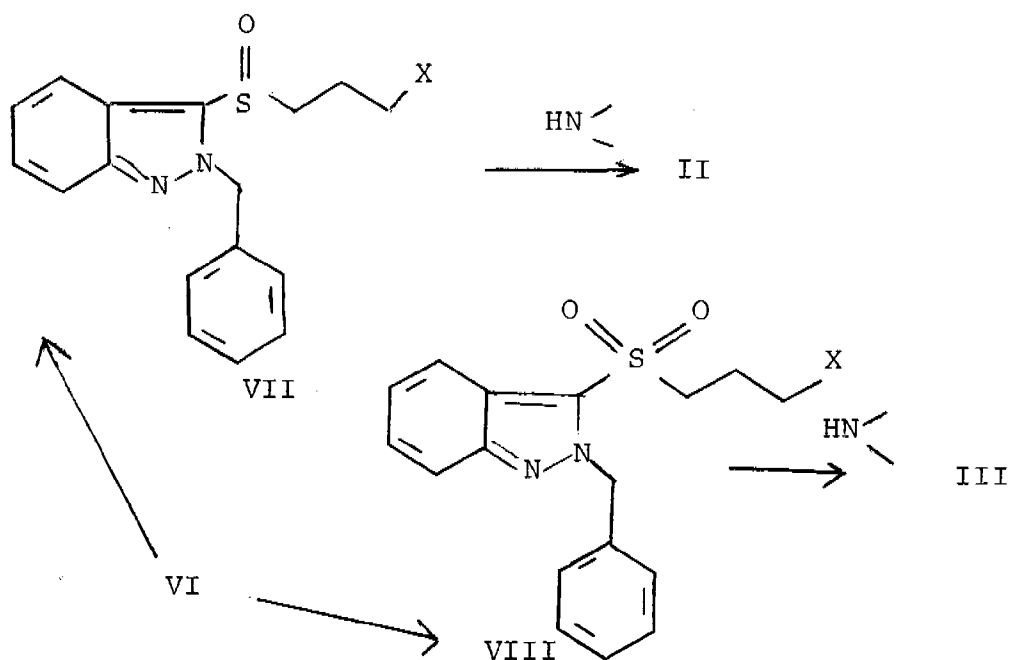
Kun $X = OH$, 2-bentsyyli-3-(3-hydroksipropyylitio)-indatsoli valmistetaan antamalla 3-klooripropanolin vaikuttaa yhdisteen (IV) natrium-suolaan. Näin saatu alkoholi (VI_b) voidaan sen jälkeen muuntaa tavanomaisella tekniikalla sulfonyylijohtokseksi.

Yhdiste (VI) ($X =$ halogeeni tai sulfoniesteri) reagoi dimetyyliamiinin liuoksissa sekä polaarisisissa että polaarittomissa liuottimissa niin, että saadaan yhdistettä (I) hydrokloridina.

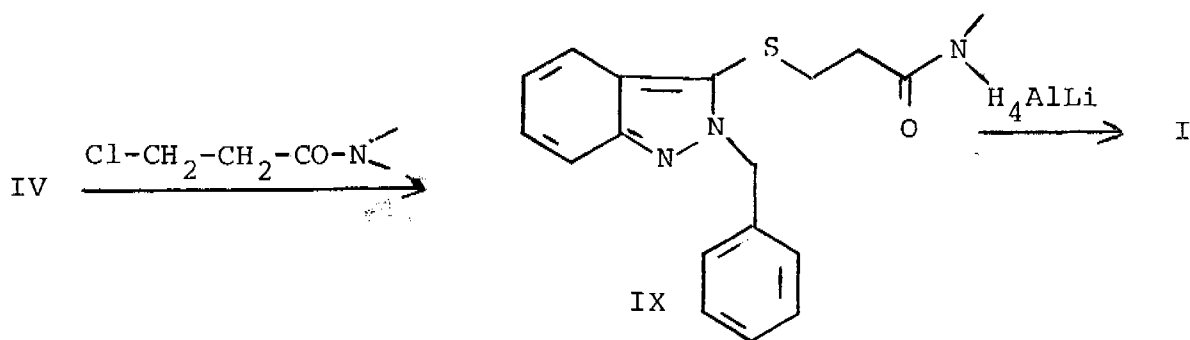
Kaasumaisen dimetyyliamiinin käyttö on tietenkin mahdollista, mutta ellei erityislaitteita käytetä, se on yleensä epäedullisempaa, mikä on ilmeistä ammattimiehelle.

Kun yhdisteessä (VI) $X = OH$, reaktiossa dimetyyliamiinin kanssa on käytettävä katalyyttiä, kuten disykloheksyylikarbodi-imidiä, kuten jo edellä on mainittu A-tyyppisen synteesin yhteydessä.

Tätä samaa synteesityyppiä voidaan soveltaa yhdistettä (I) vastaavan sulfoksidin (II) ja sulfonin (III) valmistamiseen. Itse asiassa yhdiste (VI) voidaan hapettaa perhapoilla vastaavaksi sulfoksidiksi tai sulfoniksi (VII ja VIII) riippuen käytetystä perhaposta ja valituista reaktio-olosuhteista. Saattamalla dimetyyliamiini reagoimaan samanlaisissa olosuhteissa kuin mitä yhdisteen (I) valmistuksen yhteydessä on kuvattu, voidaan valmistaa yhdisteet (II) ja (III) yhdisteistä (VII) ja (VIII):



D) 2-bentsyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyylitio)-2H-indatsoli (I) voidaan valmistaa pelkistämällä amidi (IX) sopivalla pelkistimellä, kuten litiumalumiinihydridillä:



Amidi (IX) vuorostaan valmistetaan antamalla tunnetun 3-kloori-N,N-dimetyyli-propaaniamidin vaikuttaa 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionin (IV) anioniin sekä polaarisissa että polaarittomissa liuottimissa.

Yhdisteitä (I), (II) ja (III) voidaan käyttää terapiassa sekä emäksinä että suoloina farmakologisesti yhteensopivien happojen kanssa. Alan amttimiehet tuntevat nämä suolat, jotka voivat olla epäorgaanisia

(kuten hydrokloridi, sulfaatti, fosfaatti, nitraatti jne.) tai orgaanisia (melaatti, sitraatti, tartraatti, jne.).

Farmakologisten tietojen perusteella "tuotteilla" on terapeuttista käyttöä ammattimiesten hyvin tuntemissa sopivissa farmaseuttisissa muodoissa. Farmaseuttinen formulaatio riippuu eri indikaatioista.

Tavallisissa tulehdustaudeissa yhtä tai useampaa näitä "tuotteita" käytetään systeemistä antamistapaa varten tabletteina, annoksena 10 - 100 mg, 3 kertaa päivässä tai ampulleina, lääkepuikkoina tai muussa muodossa, joka voidaan antaa oraalisesti, parenteraalisesti tai rektaalisti.

Paikallisessa antamistavassa käyttömuodot ovat monet, esimerkiksi yksi tai useampi seuraavista farmaseuttisista muodoista:

- a) suun pesuliuos (0,05 - 0,20 %) suuontelon tulehdustaudeissa;
 - b) voide (1 - 5 %) yleisesti nivelten, lihasten ja luuston tulehdusmuodoissa;
 - c) gynekologinen pesuliuos (0,05 - 2 %) ulkoisten sukupuolielinten ja emättimen tulehdustaudeissa;
 - d) peräsuolivoide (0,5 - 2 %) peräsuolen tulehduksessa ja peräpukamainfektioissa;
- tai missä tahansa muussa kyseeseen käyttöön sopivassa, ammattimiesten tuntemassa muodossa.

Seuraavat ~~ei-rajoittavat~~ esimerkit havainnollistavat keksintöä:

Esimerkki 1

34,5 g (0,14 moolia) 2-bentsyylindatsolin-3-tionia liuotetaan liuokseen, jossa 3,3 g natriumia (0,14 moolia) 350 ml:ssa metanolia.

Kun yhdiste on liuennut täysin, metanoli haihdutetaan kokonaan alipaineessa ja höyryhauteella. Näin saatu kuiva natriumsuola suspendoidaan 370 ml:aan toluenia, joka sisältää 21,7 g (0,17 moolia) 3-klooripropyyl-N,N-dimetyyliamiinia. Seoksen annetaan kiehua 5 tun-

tia samalla voimakkaasti sekoittaen. Sen jälkeen seos jäädytetään, orgaaninen faasi pestään vedellä ja liuotin haihdutetaan. Jäännös (45,6 g) on hieman kellertävä öljy, joka liuotetaan vedettömään eetteriin. Saatuun liuokseen lisätään yhtä suuri moolimäärä vedetöntä kloorivetyä eetteriliuoksessa.

Näin saatu hydrokloridi otetaan talteen suodattamalla ja kiteytetään uudelleen isopropanolista.

Saanto: 44,5 g (87,8 %); sp. 152 - 153°C.

UV-spektri: $\lambda_{\max} = 304 \text{ nm}$, $\epsilon = 8,800$

Vapauttamalla emäs ja muuttamalla se suolaksi vastaavien happojen kanssa on mahdollista standarditekniikalla saada sitraatti, sp. 98 - 101°C (hajoaa); oksalaatti, sp. 177 - 179°C; fumaraatti, sp. 133 - 135°C; maleaatti, sp. 114 - 116°C; mesylaatti, sp. 127 - 130°C.

Esimerkki 2

0,095 g (0,0041 moolia) natriumia liuotetaan 10 ml:aan absoluuttista etanolia. Sen jälkeen lisätään 1 g (0,0041 moolia) 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionia ja 0,6 g (0,0041 moolia) 3-klooripropyli-N,N-dimetyyliamiinia tässä järjestyksessä.

Seoeta refluksoidaan 2 tuntia ja kaadetaan ylimäärään vettä. Eronnut öljy uutetaan heksaanilla. Jäännös, joka on saatu poistamalla liuotin, muunnetaan hydrokloridiksi esimerkin 1 mukaisesti.

Saanto: 1 g (70 %); sp. 151 - 152°C.

Esimerkki 3

Seosta, joka sisältää 10 ml 2N NaOH (0,02 moolia), 2,4 g (0,01 moolia) 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionia, 2 g Aliquat'a ja 15 ml ksyleeniliuosta, jossa on 1,82 g (0,015 moolia) 3-klooripropyli-N,N-dimetyyliamiinia, refluksoidaan 2 tuntia. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään hyvin vedellä ja kuivataan. Sen jälkeen siihen lisätään vedetöntä kloorivetyä ja eronnut hydrokloridi kiteytetään uudelleen isopropanolista.

Saanto: 2 g (55,3 %); sp. 150 - 152°C.

Esimerkki 4

Esimerkin 1 mukaisesti valmistettua 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionin natriumsuolaa (5,26 g, 0,02 moolia) suspendoidaan 50 ml:aan tolueenia. Sen jälkeen lisätään 3-dimetyyliaminopropanolin p-tolueenisulfonaatin eetteriliuos, joka sisältää 6,5 g (0,02 moolia) mainittua yhdistettä ja 50 ml etyylietteriä. Seosta refluksoidaan 7 tuntia samalla sekoittaen. Kuumennusjakson lopussa reaktioseos uutetaan 50 ml:lla 2N suolahappoa, vesifaasi erotetaan ja tehdään emäksiseksi natriumhydroksidilla. Eronnut öljy uutetaan etyylietterillä. Saatu eetteriliuos käsitellään sen jälkeen suoraan vedettömän kloorivedyn eetteriliuoksella. Saatu kloorihydraatti erotetaan suodattamalla ja kiteytetään uudelleen etanolista. Tuotetta saadaan 3,8 g (52,6 %); sp. 152 - 153°C.

Esimerkki 5

6 g (0,025 moolia) 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionia liuotetaan 24,3 ml:aan ksyleeniliuosta, joka sisältää 12,5 % (0,0025 moolia) 3-klooripropyli-N,N-dimetyyliamiinia. Seosta refluksoidaan 2 tuntia, minkä jälkeen jäähdytetään ja liuotin poistetaan dekantoimalla. Kumimaista jäännöstä uutetaan etyyliasetaatilla, kunnes kiteytyminen alkaa naarmutettaessa. Näin saatu kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla ja kiteytetään uudelleen isopropanolista. Saanto: 5 g (55,5 %); sp. 151 - 152°C.

Esimerkki 6

Seosta, joka sisältää 2,5 g (0,012 moolia) disykloheksyylikarbodiimidiä, 1 g (0,01 moolia) 3-dimetyyliaminopropanolia ja 25 mg CuCl, kuumennetaan 2 tuntia 90°C:ssa typpikaasukehän alla samalla sekoittaen. Sen jälkeen lisätään suspensio, jossa on 2,4 g (0,01 moolia) 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionia 10 ml:ssa tolueenia. Seosta refluksoidaan 9 tuntia ja tämän jälkeen reaktioseos laimennetaan bentseenillä ja uutetaan 20 ml:lla 2N suolahappoa. Hapan uute tehdään alkaliseksi natriumhydroksidilla ja eronnut öljymäinen jäännös otetaan talteen ja muunnetaan hydrokloridiksi edellisissä esimerkeissä kuvatulla tavalla.

Hydrokloridia saadaan 2 g (55,3 %); sp. 151-3°C.

Esimerkki 7

Suspensioon, joka sisältää 12 g (0,0049 moolia) 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionia ja 6,9 g (0,05 moolia) kaliumkarbonaattia 120 ml:ssa ksyleeniä, lämmitetään kiehumispisteeseen. Sen jälkeen lisätään noin 30 minuutin aikana hitaasti 24,3 ml 3-klooripropyli-N,N-dimetyyliamiinin (0,05 moolia) 25-prosenttista liuosta ksyleenissä. Seoksen annetaan kiehua 3 tuntia, minkä jälkeen se jäädytetään ja pestään vedellä. Liuottimen poistamisen jälkeen saatu jäännös muunnetaan hydrokloridiksi esimerkissä 1 kuvatulla tekniikalla. Tuotetta saadaan 10 g (55,3 %); sp. 150 - 151°C.

Esimerkki 8

Liuokseen, joka sisältää 0,5 g (0,02 moolia) natriumia 50 ml:ssa absoluuttista etanolia, lisätään 2,3 g (0,01 moolia) 2-bentsyyli-3-kloori-indatsolia ja sen jälkeen 1,6 g (0,01 moolia) 3-dimetyyli-amino-propaanitioli-hydrokloridia. Seosta kiehutetaan 16 tuntia ja sen jälkeen se kaadetaan jäädyttämisen jälkeen 100 ml:aan vettä. Eronnut öljy uutetaan eetterillä ja liuottimen poistamisen jälkeen saatu jäännös muunnetaan hydrokloridiksi esimerkissä 1 kuvatulla tavalla.

Saanto: 1,4 g (39 %); sp. 150 - 153°C.

Esimerkki 9a) 2-bentsyyli-3-(3-klooripropyylitio)-indatsoli

2-bentsyyli-indatsolin-3-tionia (44,3 g, 0,185 moolia) liuotetaan liuokseen, jossa on 12,9 g (0,230 moolia) kaliumhydroksidia 500 ml:ssa vettä. Täydellisen liukenemisen jälkeen lisätään 31,9 g (0,203 moolia) 1-bromi-3-klooripropaania. Seosta kuumennetaan sekoittaen 3 tuntia höyryhauteella ja sen jälkeen jäädytetään. Muodostunut öljy uutetaan eetterillä ja liuotin poistetaan. Jäännös (59 g; saanto 100 %) on yhtenäinen ohutlevykromatografiassa. Sen NMR vastaa odotettua rakennetta.

b) 2-bentsyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)-2H-indatsoli

5,5 g (0,017 moolia) edellä saatua tuotetta laitetaan suljettuun koeputkeen yhdessä 15 ml kanssa dimetyyliamiinin tolueeniliuosta (konsentraatio 10 %; 0,033 moolia). Koeputkea kuumennetaan 6 tuntia 140°C:ssa, minkä jälkeen se jäähdytetään. Reaktioseos kaadetaan veteen ja orgaaninen faasi erotetaan. Hydrokloridi saostetaan mainitusta faasista esimerkin 1 mukaisesti.

Saanto: 4 g (65 %); sp. 150 - 153°C.

Esimerkki 10a) 2-bentsyyli-3-(3-hydroksipropyyli)-indatsoli

9,6 g (0,04 moolia) 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionia lisätään liuokseen, jossa on 0,92 g (0,04 moolia) natriumia 100 ml:ssa absoluuttista etanolia. Etanoli poistetaan höyryhauteella alipaineessa ja näin saatu kuiva natriumsuola suspendoidaan 50 ml:aan 3-klooripropanolia. Seosta kuumennetaan 3 tuntia sekoittaen hauteella, joka pidetään 180°C lämpötilassa. Kuumennusjakson lopussa seos kaadetaan veteen ja uuteen eetterillä. Eetteriuute kuivataan ja liuotin poistetaan suurtyhjiössä samalla kun sitä kuumennetaan öljyhauteella 130°C:ssa. Tällä tavoin poistetaan myös eetterin mukana uuttunut ylimääräinen 3-klooripropanoli.

Öljymäinen jäännös puhdistetaan kromatograafisesti silikageelipylvässä käyttämällä eluointiainena etyyliasetaattia.

Saadun öljyn (7,3 g - saanto: 61 %), joka helposti hajoaa, kun sitä yritetään tislata, alkuaineanalyysin tulokset ja NMR-spektri vastaavat käytännöllisesti katsoen puhdasta 2-bentsyyli-3-(3-hydroksipropyyli)-indatsolia.

b) 1,9 g (0,01 moolia) p-tolueenisulfonyylikloridia lisätään liuokseen, jossa on 3 g (0,01 moolia) edellä saatua tuotetta 15 ml:ssa pyridiiniä. Seosta sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen se kaadetaan 100 ml:aan vettä ja jää seosta. Erottunut öljy uutetaan etyylietterillä. Liuottimen poistamisen jälkeen saatu öljy liuotetaan 20 ml:aan tolueeniliuosta, joka sisältää 10 % (0,044 moolia) dimetyyliamiinia. Saatua liuosta kuumennetaan 16 tuntia 120°C:ssa

suljetussa koeputkessa. Kuumennusjakson lopussa tolueeniliuos uute-
taan yhtä suurella tilavuudella 2N suolahappoa ja tehdään emäksi-
seksi natriumhydroksidilla. Eronnut öljy uutetaan eetterillä ja
eetteriliuokseen lisätään kaasumaista kloorivetyä. Saostunut hydro-
kloridi otetaan talteen suodattamalla ja kiteytetään uudelleen iso-
propanoli-isopropyylieetteristä.

Saanto: 2 g (55 %); sp. 149 - 152°C.

Esimerkki 11

Sopivan kokoiseen Pyrex-putkeen laitetaan 2,5 g (0,012 moolia) di-
sykloheksyylikarbodi-imidiä, 2,98 g (0,01 moolia) 2-bentsyyli-3-(3-
hydroksipropyylitio)-indatsolia ja 25 mg CuCl.

Seosta kuumennetaan typen alla 2 tuntia 120°C:ssa. Lisätään 20 ml
10-prosenttista dimetyyliamiinin (0,044 moolia) liuosta tolueenissa.
Putki suljetaan liekin avulla ja sitä kuumennetaan 9 tuntia 130°C:ssa.
Kuumennusjakson lopussa putki avataan ja reaktioseos laimennetaan
tolueenilla ja uutetaan 2N suolahapolla. Hapan liuos tehdään emäksi-
seksi ja eronnut öljy uutetaan eetterillä. Liuottimen poistamisen
jälkeen saatu jäännös liuotetaan vedettömään eetteriin ja muunnetaan
hydrokloridiksi esimerkissä 1 kuvatulla tavalla.

Saanto: 1,8 g (49,5 %); sp. 151 - 153°C.

Esimerkki 12

7,6 g (0,06 moolia) 3-kloori-propionyylikloridia lisätään tipottain
ja samalla sekoittaen 60 ml:aan dimetyyliamiinin 10-prosenttista
liuosta (0,12 moolia) tolueenissa, jolloin samalla jäähdytetään
jää veden seoksella. Sekoitetaan 1 tunti, jolloin samalla seosta
edelleen jäähdytetään jäällä ja vedellä, minkä jälkeen liuos suoda-
tetaan (liuos A).

Liuos A lisätään puolen tunnin kuluessa tipottain kiehuvaan suspen-
sioon, joka sisältää 13,15 g (0,05 moolia) esimerkin 1 mukaisesti
valmistettua 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionin natriumsuolaa 100 ml:ssa
tolueenia. Seosta refluksoidaan vielä 5,5 tuntia, minkä jälkeen se
jäähdytetään ja pestään vedellä. Liuottimen poistamisen jälkeen jään-
nöksen (16,6 g; saanto: 89 %) NMR-spektri vastaa hyvin rakennetta
(IX).

4,5 g (0,01 moolia) edellä saatua tuotetta liuotetaan 20 ml:aan vedetöntä eetteriä. Tämä liuos lisätään tipottain ja samalla sekoitetaan ja jäähdyttäen veden ja jään avulla suspensioon, joka sisältää 0,4 g (0,01 moolia) litiumalumiinihydridiä 40 ml:ssa vedetöntä eetteriä. Lisäyksen jälkeen seosta refluksoidaan 4 tuntia. Ylimääräinen hydridi hajotetaan normaalilla tavalla. Hydrokloridi saostuu suoraan saadusta eetteriliuoksesta.

Saanto: 3,2 g (88,5 %); sp. 151 - 152°C.

Esimerkki 13

2-bentsyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli-2H-indatsoli-sulfoksidi

16,2 g (0,051 moolia) 2-bentsyyli-3-(3-kloori-propyyli-2H-indatsolia liuotetaan 100 ml:aan kloroformia; tähän liuokseen lisätään jäähdyttämisen jälkeen vähitellen 20 minuutin aikana 120 ml 0,5 M perbentsoehappoliuosta kloroformissa. Sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen saatu liuos pestään 10-prosenttisella natriumkarbonaatilla ja sen jälkeen vedellä. Liuotin poistetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen heksaani-etyyliasetaatista.

Tuotteen sulamispiste on 76 - 78°C.

Saanto: 14 g (82,3 %).

10,1 g (0,032 moolia) edellä saatua tuotetta kuumennetaan suljetussa koeputkessa 4 tuntia 120°C:ssa yhdessä 100 ml kanssa 5-prosenttista (0,11 moolia) dimetyyliamiiniliuosta tolueenissa. Kuumennusjakson lopussa tolueeniliuos pestään vedellä ja uutetaan 100 ml:lla N suolahappoa. Vesifaasi erotetaan ja tehdään emäksiseksi natriumhydroksidilla; eronnut öljy uutetaan eetterillä ja liuotin haihdutetaan. Jäännös (7,5 g) liuotetaan absoluuttiseen etanoliin ja liuokseen lisätään 2,68 g maleiinihappoa. Etyyliasetaatin ja absoluuttisen etanolin seoksesta uudelleenkiteytetyn maleaatin sulamispiste on 147 - 149°C. Saanto: 6 g (42,5 %).

Esimerkki 14

2-bentsyyli-3-(3-dimetyyliamino-propyyli-2H-indatsolin-sulfoni

16,2 g (0,051 moolia) 2-bentsyyli-3-(3-klooripropyyli-2H-indatsolia liuotetaan 60 ml:aan etikkahappoa. Liuokseen lisätään 20 ml vetyper-

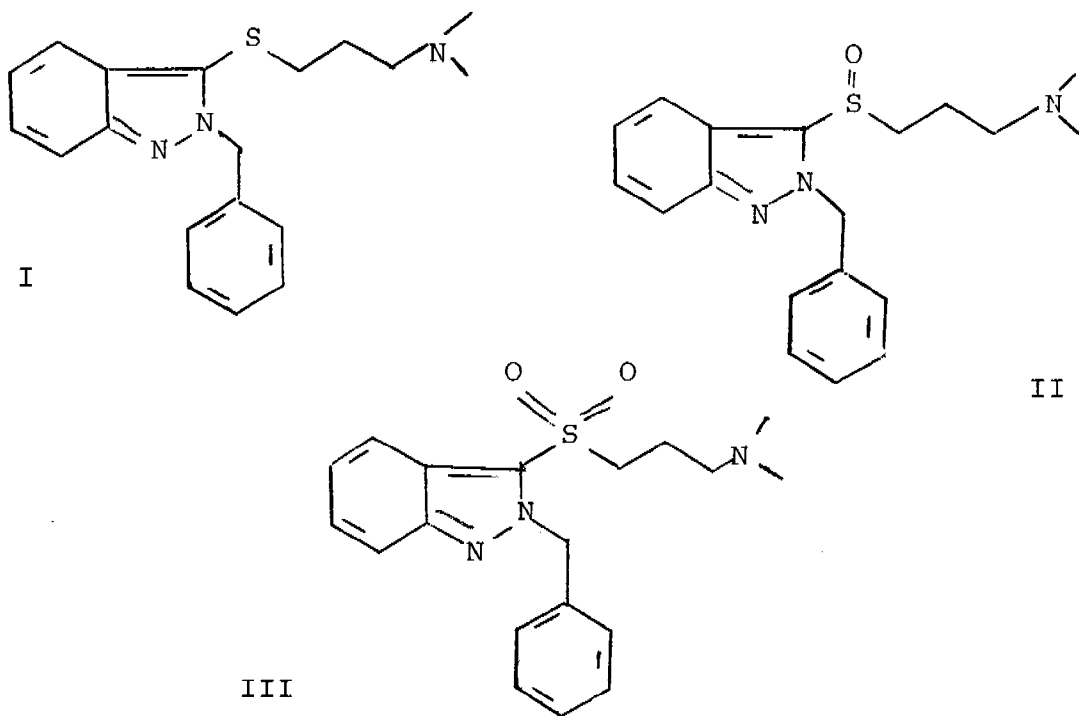
roksidia (konsentraatio 30 %). Liuosta kuumennetaan 3 tuntia höyryhauteella. Kuumennusjakson lopussa seos kaadetaan veteen ja eronnut öljy uutetaan etyylietterillä. Eetteriliuos pestään vedellä ja bikarbonaatilla ja sen jälkeen liuotin haihdutetaan. Heksaani-etyyliasetaatista uudelleenkiteyttämisen jälkeen jäännöksen sulamispiste on $91 - 93^{\circ}\text{C}$. Saanto: 16,2 g (90 %).

11 g (0,032 moolia) edellä saatua tuotetta kuumennetaan suljetussa putkessa yhdessä 110 ml:n kanssa 5-prosenttista (0,12 moolia) dimetyyliamiiniliuosta tolueenissa. Reaktioseosta pidetään 6 tuntia 160°C :ssa, minkä jälkeen se kaadetaan veteen. Eronnut öljy uutetaan eetterillä ja sen jälkeen uudelleen eetteriliuoksesta suolahapolla. Vesifaasin emäksiseksi tekemisen jälkeen saatu öljy otetaan uudelleen eetteriin. Tämä uusi liuos kuivataan, liuotin poistetaan ja jäännös (10 g) muunnetaan hydrokloridiksi vedettömän kloorivedyn alkoholiliuoksen avulla. Etyyliasetaat-etanolista uudelleenkiteytetyn hydrokloridin sulamispiste on $151 - 153^{\circ}\text{C}$. Saanto: 7,4 g (56,4 %).

Heksaanista uudelleenkiteytetyn, vastaavan vapaan emäksen sulamispiste on $58 - 60^{\circ}\text{C}$.

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste ryhmästä, johon kuuluvat 2-bentsyyli-3-(3-dimetyyliamino-propyyliitio)-2H-indatsoli (I), sen sulfoksidi (II) ja sen sulfoni (III) ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat:



2. 2-bentsyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyliitio)-2H-indatsoli (I) ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

3. 2-bentsyyli-3-(3-dimetyyliamino-propyyliitio)-2H-indatsolin sulfoksidi (II) ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

4. 2-bentsyyli-3-(3-dimetyyliamino-propyyliitio)-2H-indatsolin sulfoni (III) ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

5. Menetelmä valmistaa yhdistettä (I) hydrokloridina, t u n n e t t u siitä, että 2-bentsyyli-indatsolin-3-tioni saatetaan reagoimaan 3-klooripropyyli-N,N-dimetyyliamiinin kanssa sopivassa liuottimessa ja näin saatu kiinteä aine erotetaan ja kiteytetään uudelleen.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdisteen (I) valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetty liuotin on ksyleeni, ja että saatu tuote erotetaan suodattamalla tai dekantoimalla.

7. Yhdisteen (I) valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionin anioni saatetaan reagoimaan sopivassa liuottimessa N,N-dimetyylipropyyliamiinin kanssa, joka on substituoitu 3-asemassa korvattavalla ryhmällä, kuten halogeenilla tai aryyllillä tai alkyylisulfonyylioksilla, ja saatu tuote erotetaan seokesta tavallisilla menetelmillä.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen yhdisteen (I) valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että korvattava ryhmä on kloori.

9. Patenttivaatimuksen 7 mukainen yhdisteen (I) valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että korvatta ryhmä on p-tosyylioksi.

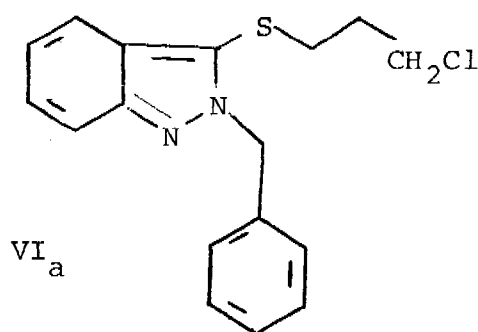
10. Patenttivaatimuksen 7 mukainen yhdisteen (I) valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionin anionilähteenä käytetään tämän yhdisteen aikaisemmin valmistettua natriumsuolaa.

11. Patenttivaatimuksen 7 mukainen yhdisteen (I) valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionin anioni valmistetaan ^{siis} in loco.

12. Yhdisteen (I) valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että 3-N,N-dimetyyliamino-propanoli saatetaan reagoimaan 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionin kanssa disykloheksyyli-karbodiimidin ja kupari(I)kloridin läsnäollessa.

13. Yhdisteen (I) valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että 2-bentsyyli-3-halogeeni-indatsoli saatetaan reagoimaan 3-N,N-dimetyyliamino-propyyliitiolin kanssa.

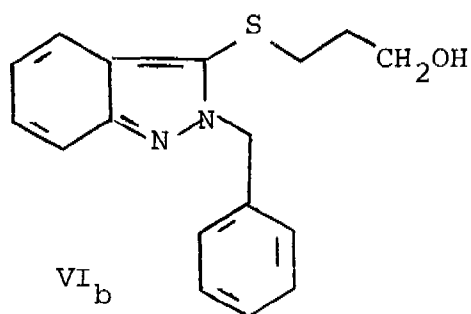
14. 2-bentsyyli-3-(3-klooripropyyliitio)-indatsoli (VI_a)



15. Yhdisteen (VI_a) valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että 1-bromi-3-klooripropaani saatetaan reagoimaan 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionin anionin kanssa sopivassa liuottimessa.

16. Yhdisteen (I) valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste (VI_a) saatetaan reagoimaan dimetyyliamiiniliuoksen kanssa sopivassa liuottimessa.

17. 2-bentsyyli-3-(3-hydroks-propyyllitio)-indatsoli (VI_b)

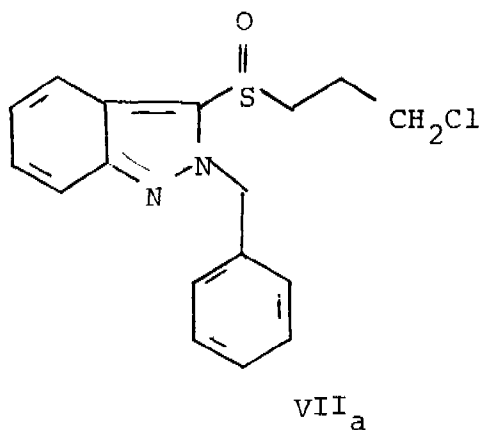


18. Yhdisteen (VI_b) valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että 2-bentsyyli-indatsolin-3-tionin anioni saatetaan reagoimaan 3-klooripropanolin kanssa.

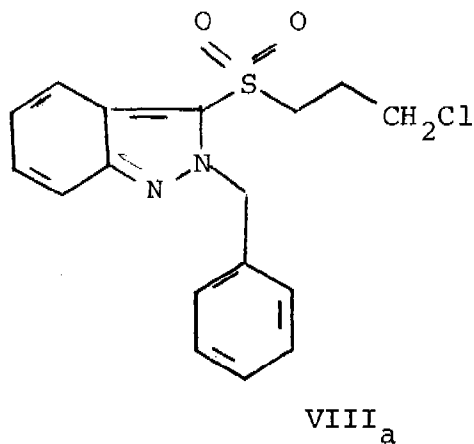
19. Yhdisteen (I) valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste (VI_b) saatetaan reagoimaan dimetyyliamiinin kanssa sopivassa liuottimessa disykloheksyylikarbodiimidin ja kupari(I)klordin läsnäollessa.

20. Yhdisteen (I) valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen (VI_b) p-tolueenisulfonyyli johdos saatetaan reagoimaan dimetyyliamiinin kanssa.

21. Yhdisteen (VI_a) sulfoksidi: (VII_a)



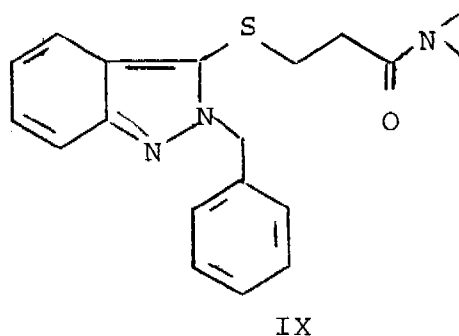
22. Yhdisteen (VI_a) sulfoni: (VIII_a)



23. Yhdisteen (II) valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste (VII_a) saatetaan reagoimaan dimetyyliamiinin liuoksen kanssa sopivassa liuottimessa.

24. Yhdisteen (III) valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste (VIII_a) saatetaan reagoimaan dimetyyliamiinin liuoksen kanssa sopivassa liuottimessa.

25. 3-(2-bentsyyli-2H-indatsol-3-yyli)tiopropionihapon N,N-dimetyyliamidi (IX)



26. Yhdisteen (I) valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että amidi (IX) pelkistetään metallihydridillä sopivissa liuottimissa.

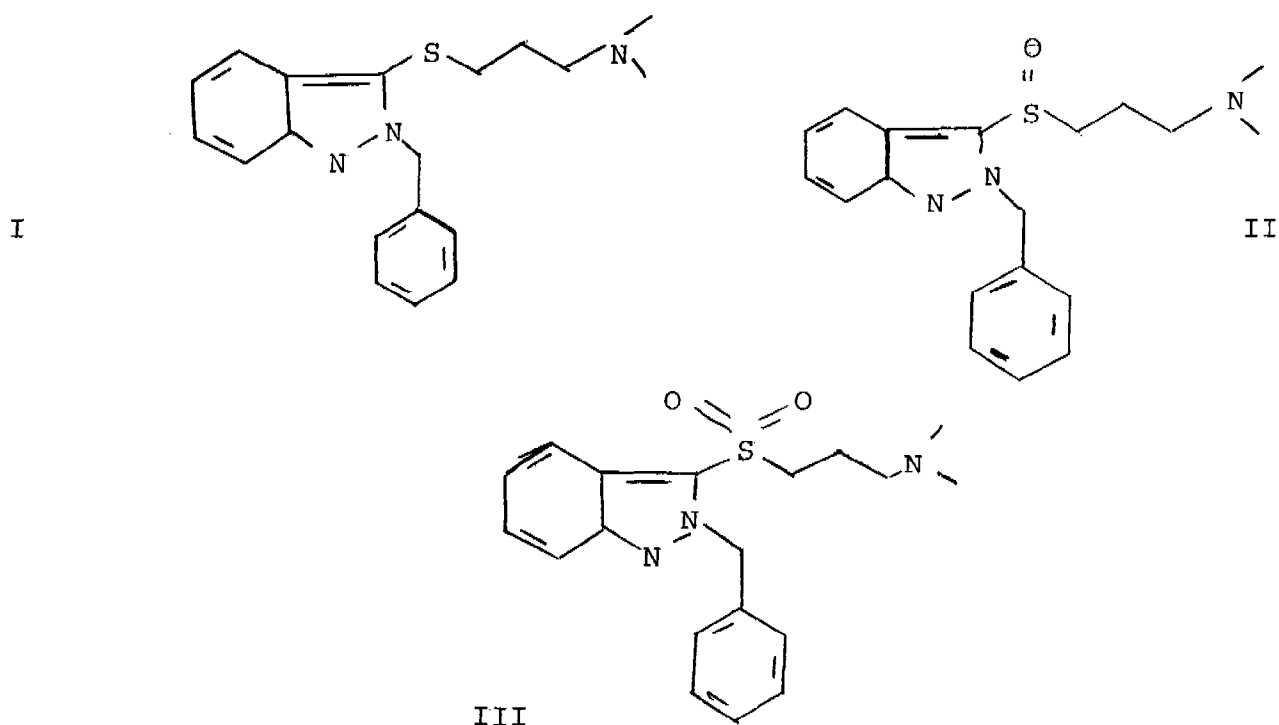
27. Tulehdustyyppisten tavallisten patologisten tilojen hoitomenetelmä, t u n n e t t u siitä, että annetaan sopiva annos yhtä tai useampaa yhdistettä valittuna ryhmästä, johon kuuluvat yhdisteet (I), (II), (III) ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

28. Patenttivaatimuksen 27 mukainen tulehdustyyppisten tavallisten patologisten tilojen hoitomenetelmä, t u n n e t t u siitä, että antaminen tapahtuu systeemistä tietä.

29. Patenttivaatimuksen 27 mukainen, tulehdustyyppisten tavallisten patologisten tilojen hoitomenetelmä, t u n n e t t u siitä, että antaminen tapahtuu paikallista tietä.

Patentkrav

1. Förening ur gruppen, som uppvisar 2-benzyl-3-(3-dimetylaminopropyltio)-2H-indazol (I), dess sulfoxid (II) och dess sulfon (III) och deras farmaceutiskt godtagbara salter:



2. 2-benzyl-3-(3-dimetylaminopropyltio)-2H-indazol (I) och dess farmaceutiskt godtagbara salter.

3. 2-benzyl-3-(3-dimetylaminopropyltio)-2H-indazolens sulfoxid (II) och dess farmaceutiskt godtagbara salter.

4. 2-benzyl-3-(3-dimetylaminopropyltio)-2H-indazolens sulfon (III) och dess farmaceutiskt godtagbara salter.

5. Förfarandet för framställning av föreningen (I) som hydroklorid, k ä n n e t e c k n a t därav, att 2-benzyl-indazolens-3-tion bringas att reagera med 3-klorpropyl-N,N-dimetylamin i passande lösare och det så här erhållna fasta ämnet avskiljes och kristalliseras ånyå.

6. Förfarande för framställning av föreningen (I) enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den använda lösaren avser xylen och att den erhållna produkten avskiljes medels filtrering eller dekantering.

7. Förfarande för framställning av föreningen (I), k ä n n e t e c k n a t därav, att 2-benzyl-indazol-3-tionens anjon bringas att reagera i passande lösare med N,N-dimetylpropylaminen, som är substituerad medels envid 3-läget ersättbar grupp, såsom medels halogen eller aryl eller alkylsulfonyloxi, och den erhållna produkten avsiljes från blandningen medels sedovanliga förfarande.

8. Förfarandet för framställning av föreningen (I) enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att den ersättbara gruppen avser klor.

9. Förfarandet för framställning av föreningen (I) enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att den ersättbara gruppen avser p-tocyloxi.

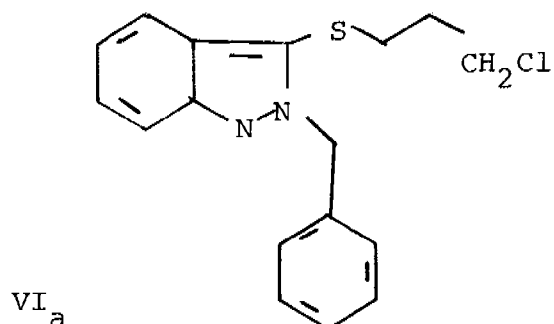
10. Förfarandet för framställning av föreningen (I) enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att som anjonkällan av 2-benzyl-indazol-3-tion användes denna produkts tidigare producerade natriumsalt.

11. Förfarandet för framställning av föreningen (I) enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att anjonen av 2-benzyl-indazol-3-tion framställles in loco.

12. Förfarandet för framställning av föreningen (I), k ä n n e t e c k n a t därav, att 3-N,N-dimetylamino-propanol bringas att reagera med 2-benzyl-indazol-3-tion under närvaro av dicyklohexyl-karbodimid och koppar (I)klorid.

13. Förfarandet för framställning av föreningen (I), k ä n n e t e c k n a t därav, att 2-benzyl-3-halogen-indazol bringas att reagera med 3-N,N-dimetylamino-propyltiol.

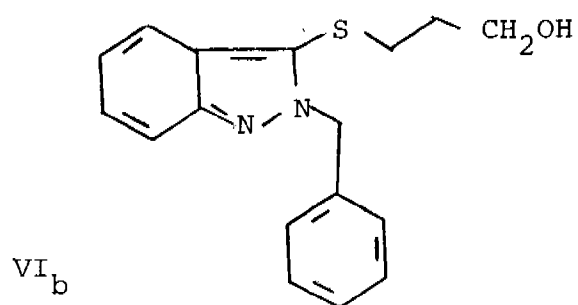
14. 2-benzyl-3-(3-klorpropyltio)-indazol (VI_a)



15. Förfarande för framställning av föreningen (VI_a), k ä n n e t e c k n a t därav, att 1-brom-3-klorpropan bringas att reagera med 2-benzyl-indazol-3-tions anjon i passande lösare.

16. Förfarande för framställning av föreningen (I), k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen (VI_a) bringas att reagera med dimetylaminolösningen i passande lösare.

17. 2-benzyl-3-(3-hydroxi-propyltio)-indazol (VI_b)

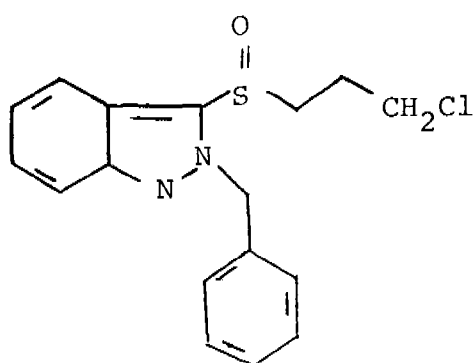


18. Förfarande för framställning av föreningen (VI_b), k ä n n e t e c k n a t därav, att 2-benzyl-indazolens-3-tions anjon bringas att reagera med 3-klorpropanol.

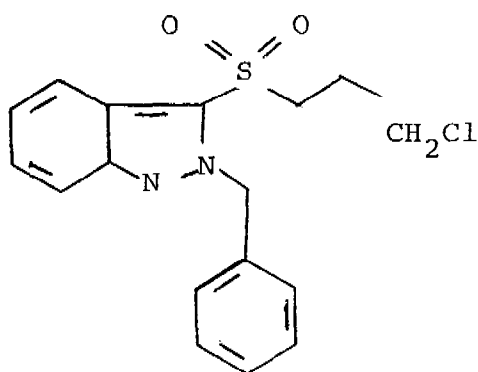
19. Förfarande för framställning av föreningen (I), k ä n n e t e c k -
n a t därav, att föreningen (VI_b) bringas att reagera med dimetylamin
i passande lösare under närvaro av dicyklohexyl-imid och koppar (I)
klorid.

20. Förfarande för framställning av föreningen (I), k ä n n e t e c k -
n a t därav, att föreningens (VI_b) p-toluensulfonderivat bringas att
reagera med dimetylamin.

21. Föreningens (VI_a) sulfoxid: (VII_a)

VII_a

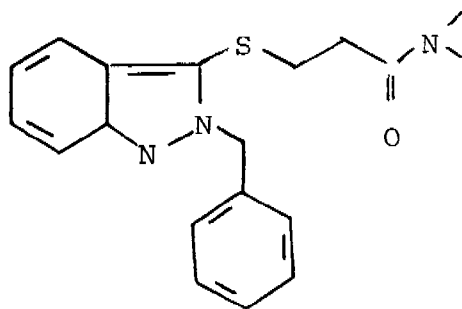
22. Föreningens (VI_a) sulfon: (VIII_a)

VIII_a

23. Förfarande för framställning av föreningen (II), k ä n n e t e c k -
n a t därav, att föreningen (VII_a) bringas att reagera med dimetylami-
nens lösning i passande lösare.

24. Förfarande för framställning av föreningen (III), k ä n n e t e c k -
n a t därav, att föreningen (VIII_a) bringas att reagera med dimetyl-
aminens lösning i passande lösare.

25. 3-(2-benzyl-2H-indazol-3-yl)tiopropionsyras N,N-dimetylamid (IX)



IX

26. Förfarande för framställning av föreningen (I), k ä n n e t e c k n a t därav, att amiden (IX) reduceras medels metallhydrid i passande lösare.

27. Skötselförfarande för sedovanliga patologiska tillstånd av inflammationstyp, k ä n n e t e c k n a t därav, att ges en passande dos en eller flera föreningar vald ur gruppen, som uppvisar föreningarna (I), (II), (III) och deras farmaceutiskt godtagbara salter.

28. Skötselförfarande för sedovanliga patologiska tillstånd av inflammationstyp enligt patentkravet 27, k ä n n e t e c k n a t därav, att givandet sker enligt systematisk väg.

29. Skötselförfarande för sedovanliga patologiska tillstånd av inflammationstyp, k ä n n e t e c k n a t därav, att givandet sker enligt lokal väg.