



C (10) Patentti myönnetty
Patent beviljat 25 10 1991

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 207/38, 207/46

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	861698
(22) Hakempäivä - Ansökningsdag	22.04.86
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	22.04.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	10.11.86
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.07.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
09.05.85 JP 60-96799 P	

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(71) Hakija - Sökande

1. Eisai Co., Ltd., 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Ikuta, Hironori, 35-12, Sakaecho 2-chome, Ushikumachi, Inashi-gun, Ibaraki, Japan, (JP)
2. Yamagishi, Youji, 2010-46, Kamiinayoshi, Chiyodamura, Niihari-gun, Ibaraki, Japan, (JP)
3. Akasaka, Kozo, 3058-6, Kashiwada, Ushikumachi, Inashiki-gun, Ibaraki, Japan, (JP)
4. Yamatsu, Isao, 3605-669, Kashiwada, Ushikumachi, Inashiki-gun, Ibaraki, Japan, (JP)
5. Kobayashi, Seiichi, 10-26, Nakatakatsu 2-chome, Tsuchiura-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
6. Shirota, Hiroshi, 32-6, Umezono 2-chome, Sakuramura, Niihari-gun, Ibaraki, Japan, (JP)
7. Katayama, Kouichi, 2-33, Umezono, Sakuramura, Niihari-gun, Ibaraki, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Keijo Heinonen Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

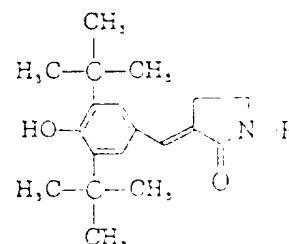
Terapeuttisesti käyttökelpoisen 2-pyrrolidonijohdoksen valmistusmenetelmä
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbart 2-pyrrolidonderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE A 2329308, EP C 57882, US A 4138495,
Chemical Abstracts vol. 101 (1984) 143772t, Chemical Abstracts vol. 105 (1986) 42637e

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

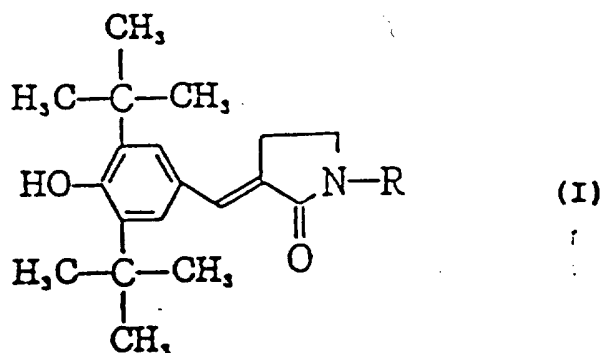
Keksinnön kohteena ovat uudet 2-pyrrolidonijohdokset (kaava 1) joihin kuuluvat 3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni ja sen N-substituentit. Substituentteina voivat olla alkyylit, alkoksi, alkenyyli, fenyylialkyleeni, hydroksialkyleeni tai aminoalkyleeni. Nämä yhdisteet ovat tehokkaita anti-inflammatorisina, analgeettisina ja antitermisinä aineina ja ne ovat hyvin turvallisia. Keksinnön kohteena on myös näiden yhdisteiden valmistusmenetelmät sekä menetelmässä käytettäväksi tarkoitettu välituote.



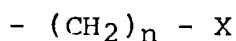
(1)

Uppfinningen avser nya 2-pyrrolidonderivat (formel 1) innefattande 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxibensyliden)-2-pyrrolidon och dess N-substituent. Substituenterna innefattar alkyl, alkoksi, alkenyl, fenylalkylen, hydroxyalkylen eller aminoalkylen. Dessa föreningar utgör effektiva antiinflammatoriska, analgetiska och antitermiska medel och de är mycket säkra. Uppfinningen avser även förfaranden för framställning av dessa föreningar samt en mellanprodukt för användning i ett av dessa förfaranden.

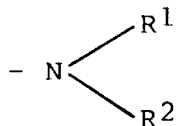
Keksinnön kohteena ovat valmistusmenetelmät uusille 2-pyrrolidonijohdoksille, joihin kuuluvat 3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni ja sen N-substituentit. Substituentteina voivat olla alkyyli, alkoksi, alkenyyli, fenyylialkyleeni, hydroksialkyleeni tai aminoalkyleeni. Nämä yhdisteet ovat tehokkaita erityisesti anti-inflammatorisina, analgeettisina ja antitermisinä aineina ja ne ovat hyvin turvallisia. Keksinnön kohteena on myös näiden yhdisteiden valmistusmenetelmät ja näitä yhdisteitä ja hyväksyttäviä farmaseuttisia kantajia sisältävät farmaseuttiset koostumukset. 2-pyrrolidonijohdoksilla on erinomaisia farmaseuttisia vaikutuksia. Koostumuksissa keksinnön mukaisia yhdisteitä käytetään terapeuttisesti tehokkaina määrinä. Keksinnön mukaista yhdistettä kuvataan kaavalla (I):



jossa R esittää vetyatomia, alempaa alkyyli-, alempaa alkoksi- tai alempaa alkynyyliiryhmää tai kaavan



mukaista ryhmää, jossa X esittää fenyyli- tai hydroksyyliiryhmää tai kaavan



mukaista ryhmää, jossa R^1 ja R^2 voivat olla samoja tai erilaisia ja kumpikin voi olla vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä; ja

n esittää kokonaislukua 1 tai 2;

Edelleen keksinnön kohteena ovat näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, niiden valmistusmenetelmät ja niitä aktiivisina aineina sisältävät farmaseuttiset koostumukset.

Termi "alempi alkyyliryhmä" edellä R:n, R1:n ja R2:n määritelmässä sisältää suoraketjuiset ja haaroittuneet alkyyliryhmät joissa on 1 - 6 hiiliatomia kuten metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyyl-, isobutyyl-, 1-metyyli-propyyli-, tert-butyyl-, n-pentyyl-, 1-etyylipropyyli-, isoamyli- ja n-heksyyli-ryhmät.

Edellä kuvattuihin alkoksi- ja alempiin alkyyliryhmiin kuuluvat edellä mainittujen alempien alkyyliryhmien johdannaiset.

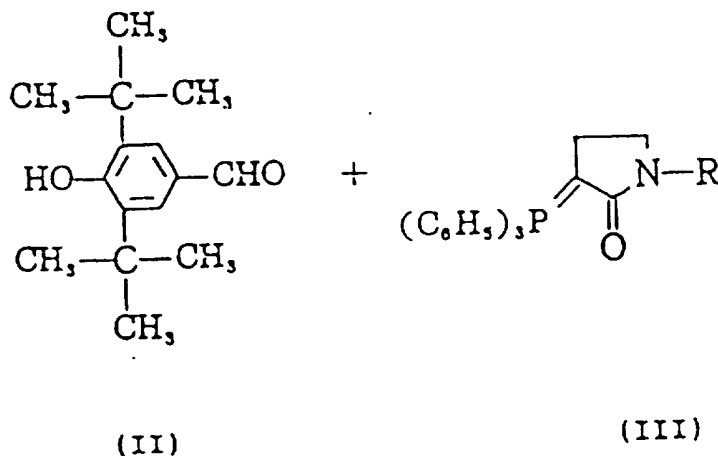
Kyseessä olevan keksinnön mukainen yhdiste (I) voidaan muuttaa natrium- tai kaliumsuolaksi haluttaessa. Kun R on

kaavan $\begin{matrix} & R1 \\ & / \\ N & \\ & \backslash \\ & R2 \end{matrix}$ mukainen ryhmä, se voidaan edelleen muuttaa

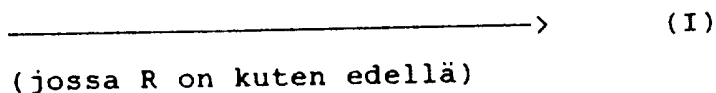
farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi epäorgaanisen hapon, kuten suola-, bromivety- tai jodivetyhapon, tai orgaanisen hapon, kuten maleiini-, fumaari-, meripihka-, maloni-, etikka-, sitruuna- tai metaanisulfonihapon avulla.

Kyseessä olevan keksinnön mukaista yhdistettä (I) voidaan valmistaa monilla tavoilla. Seuraavassa esitellään tyypillisiä esimerkkejä.

Valmistusmenetelmä 1:

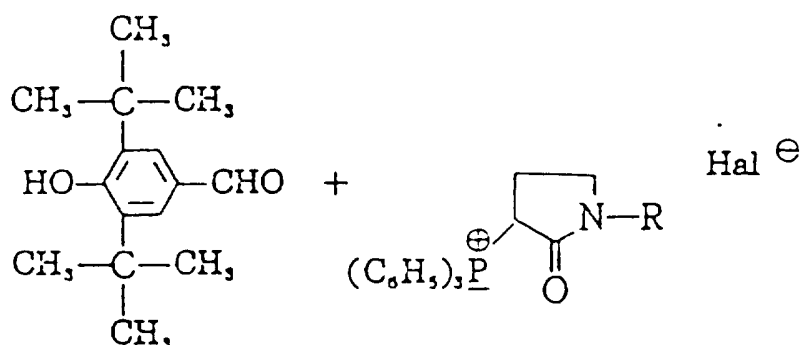


Wittigin reaktio



Eli, 3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsaldehydi (II) reagoi Wittigin reagenssin (III) kanssa tavanomaisella tavalla, jolloin saadaan yhdiste (I). Voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, joka ei ota osaa reaktioon. Esimerkkejä suositeltavista liuottimista ovat dimetyyliformamidi (DMF), dimetyylisulfoksidi (DMSO), etanoli, etyyliasetaatti ja bentseeni. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilavälillä 0 - 150°C, mieluiten välillä 30 - 100°C.

Valmistusmenetelmä 2:



emäs

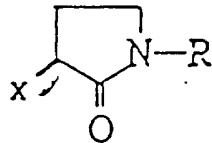


(jossa R on kuten edellä ja Hal tarkoittaa halogeeniatomia).

Eli, 3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentaldehydi (III) reagoi Wittigin suolan (IV) kanssa emäksen läsnäollessa Wittigin reaktion aikaansaamiseksi jolloin saadaan yhdiste (I). Esimerkkejä emäksistä ovat orgaaniset emäkset kuten trimetyyliamiini ja pyridiini ja epäorgaaniset emäkset kuten natriumkarbonaatti ja kaliumkarbonaatti. Voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, joka ei ota osaa reaktioon. Esimerkkejä suositeltavista liuottimista ovat dimetyyliformamidi (DMF), di-

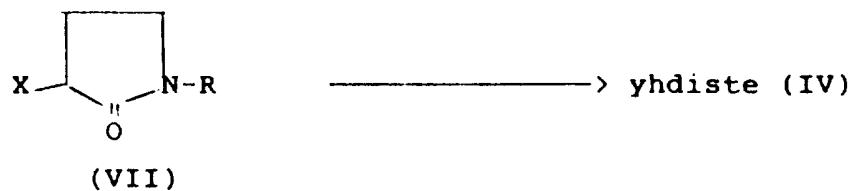
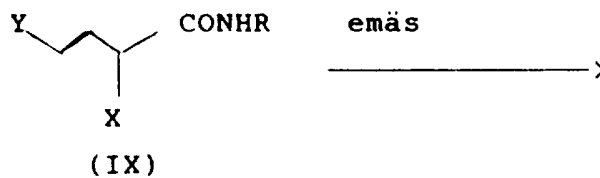
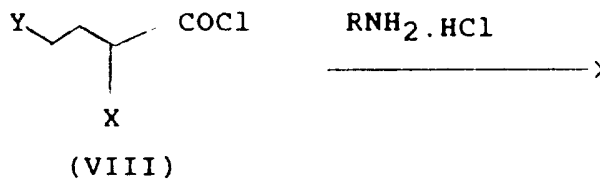
metyylisulfoksidi (DMSO), etanoli, etyyliasettaatti ja bentseeni. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilavälillä n. 0 - 150°C, mieluiten välillä 30 - 100°C.

Edellä esitetty yhdiste (IV) on johdettu uudesta välituotteesta joka on kaavan (VII) mukainen:



Jossa R on kuin yllä ja X on halogeeni. On suositeltavaa että R on metoksi ja X on bromi.

Seuraavassa esitetään prosessi jossa esiintyy välituote (VII).

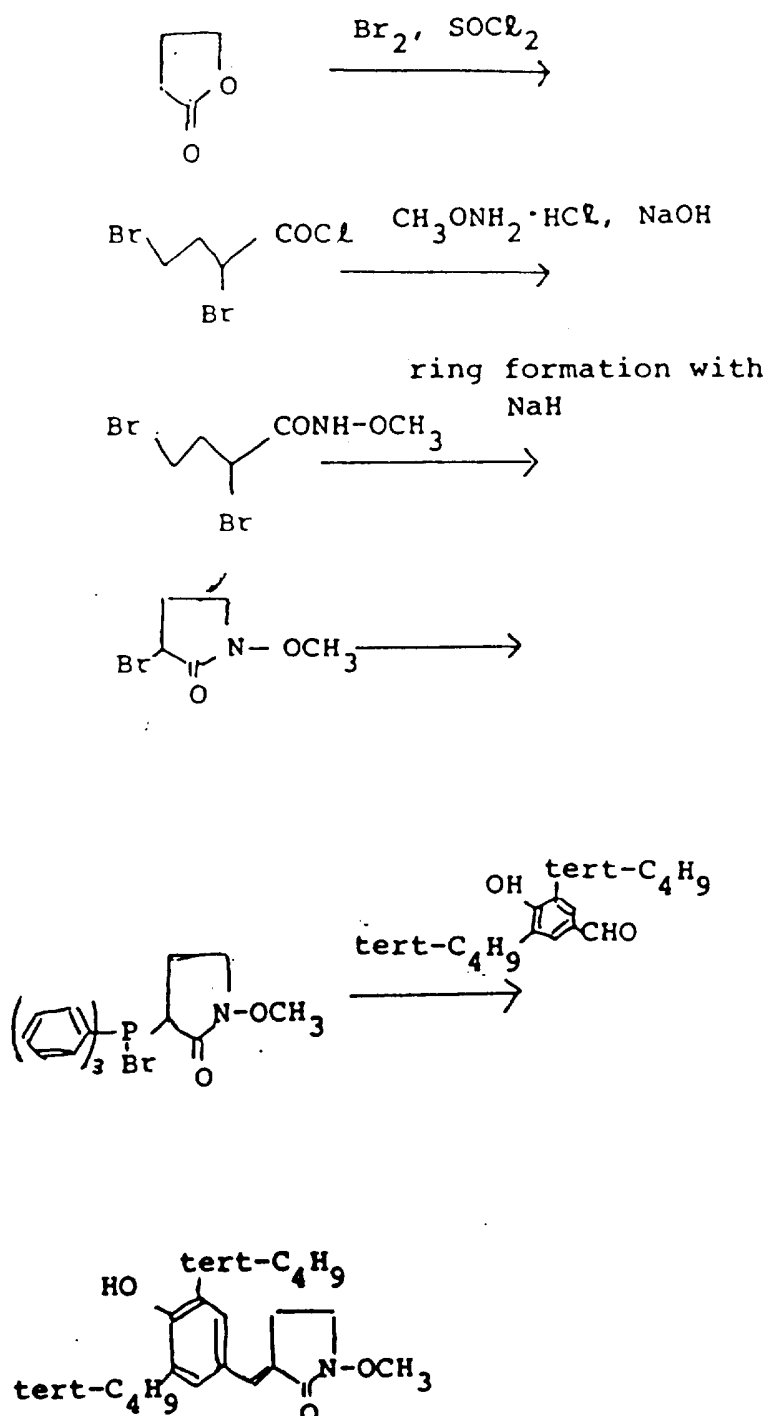


Y on halogeeni tai orgaaninen sulfonyloksiryhmä, X on halogeeni ja R on alempi alkoksiryhmä.

Edellä kerrotussa prosessissa saadaan yhdiste (VII) renkaanmuodostusreaktiossa, emäksen, kuten NaH:n, K₂CO₃:n tai natriumalkoksidin kanssa etanolin tai bentseenin kaltaisessa liu-

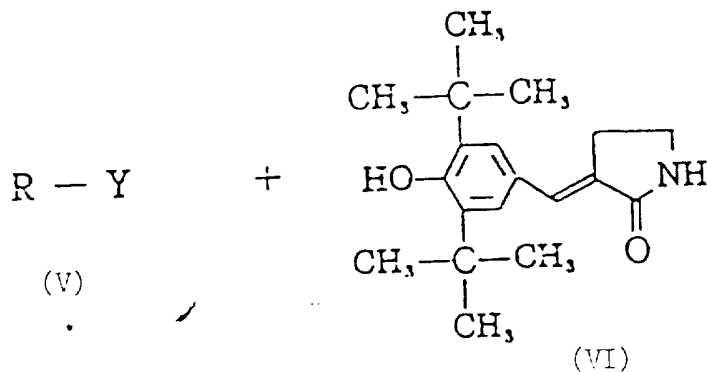
ottimessa lämpötilavälillä $-50 - +100^{\circ}\text{C}$. Yhdiste (IV) saadaan reaktiossa trifenyylifosfiinin kanssa. Tässä reaktiossa trifenyylifosfiittia voidaan käyttää vaihtoehtoisesti että saataisiin Wittigin reagenssia.

Suoritusmuoto, jossa R on metoksi ja X ja Y ovat kumpikin bromeja esitetään seuraavassa.



Valmistusmenetelmä 3:

Yhdiste (I), jossa R on alempi alkyyli- tai alempi alkenyyli-ryhmä tai kaavan $-(CH_2)_n - X$, jossa X on edellä esitetyn kaltainen, mukainen ryhmä, voidaan valmistaa seuraavasti.



emäs

—————> (I)

(jossa R on kuin edellä; Y esittää halogeeniatomia tai orgaanista sulfonyloksiryhmää, kuten mesyylioksi- tai tosylioksi-ryhmää)

Eli, yhdiste (V), joka toimii alkyloivana yhdisteenä, reagoi keksinnön mukaisen yhdisteen (VI) kanssa emäksen, kuten natriumhydridin, natriumamidin tai kaliumtert-butoksidin kanssa, jolloin saadaan haluttu yhdiste (I).

Voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, joka ei ota osaa reaktioon. Esimerkkejä suositeltavista liuottimista ovat dimetyyliformamidi (DMF), bentseeni, tetrahydrofuraani (THF) ja tert-butanoli. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilavälillä n. $-20 - 100^\circ\text{C}$, mieluiten välillä $0 - 30^\circ\text{C}$.

Seuraavassa esitellään tyypillisiä esimerkkejä keksinnön mukaisista yhdisteistä keksinnön valaisemiseksi edelleen mutta ne eivät rajoita keksinnön suojapiiriä.

N-metyyli-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni,
N-etyyli-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni,
3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni,
N-metoksi-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni,
N-(2-dimetyyliaminoetyyli)-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni,
N-bentsyyli-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni,
N-propargyyli-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni,
N-(2-hydroksietyyli)-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni,
N-n-butyyli-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni,
N-(2-dietyyliaminoetyyli)-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni,
N-etoksi-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni,
N-heksyyli-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni,
N-n-butoksi-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni.

Jokainen keksinnön mukainen 2-pyrrolidonijohdos on uusi yhdiste, jota ei ole kirjallisuudessa esitelty ja näiden toksisuus on vähäinen ja näillä on merkittävä anti-inflammatorinen vaikutus.

Anti-inflammatoriset aineet voidaan karkeasti luokitella seuraaviin neljään ryhmään; steroidihormonit, ei-steroidiset aineet, antiflogistiset entsyymit ja immunosuppressorit. Näistä ryhmistä ei-steroidiset aineet ovat merkittävimpiä ja

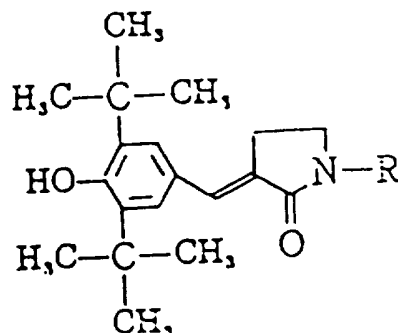
äskettäin onkin ympäri maailman ryhdytty kehittämään ei-steroidisia anti-inflamatoreja.

Tällä hetkellä yleisesti käytettyjä ei-steroidisia aineita ovat indolietikkahappojohdokset kuten indometasiini; fenyylieykkahapon johdoksia, kuten ibufenaakki ja ibuprofeeni, salisyylihappojohdannaisia, kuten aspiriini, salisyylihappo ja salisylosalisyylihappo; antraniilihappojohdannaisia, kuten mefenaami- ja flufenaamihappo; pyratsolidiinidionijohdannaisia kuten fenyylibutatsoni, oksifenbutatsoni ja ketofenyylibutatsoni; emäksisiä aineita kuten bentsydamiini, mepiritsoli ja tinoridiini.

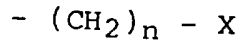
Kuitenkin näillä ei-steroidisilla aineilla on vakavia haittavaikutuksia kliinisestä näkökulmasta katsottuna. Sivuvaikutuksenaan ne aikaansaavat vatsa- ja munuaishäiriöitä. Tämän vuoksi on ympäri maailman pyritty kehittämään parempia ei-steroidisia aineita.

Näissä olosuhteissa olemme pitkään yrittäneet kehittää uusia anti-inflammatorisia aineita ja vihdoin huomanneet, että yleisen kaavan (I) mukaisella 2-pyrrolidonijohdoksella, jonka kemiallinen rakenne on erilainen kuin tavanomaisilla ei-steroidisilla anti-inflamatoreilla, on erinomainen anti-inflammatorinen vaikutus.

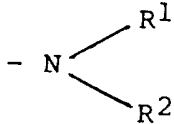
Keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat yleisen kaavan (I) mukainen 2-pyrrolidonijohdos:



jossa R esittää vetyatomia, alempaa alkyyli-, alempaa alkoksi- tai alempaa alkynyylliryhmää tai kaavan



mukaista ryhmää, jossa X esittää fenyylliryhmää tai kaavan



mukaista ryhmää, jossa R^1 ja R^2 voivat olla samoja tai erilaisia ja kumpikin voi olla vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä; ja

n esittää kokonaislukua 1 tai 2;

ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat arvokkaita turvallisina anti-inflammatorisina, analgeettisina ja antitermisinä aineina. Niille on farmaseuttisesti luonteenomaista seuraavat asiat:

1. Niiden turvallinen käyttöala on leveämpi kuin tavanomaisilla anti-inflammatorisilla aineilla kuten indometasiinilla, ibuprofeenilla ja piroksikaamilla.

2. Sillä on lipo-oksygenaasia inhiboiva ja antioksidanttivaikutus mitä ei koskaan ole todettu tavanomaisilla ei-steroidisilla anti-inflammatoireilla.

Keksinnön mukaista yhdistettä voidaan käyttää samoihin oireisiin kuin tavanomaisia anti-inflammatoireja. Esimerkkeinä niveltulehdus, reumatismi, hermotulehdus, nivelsärky, hermo-särky, vilustuminen, akuutti ja krooninen keuhkoputkentulehdus, traumaattinen ja leikkauksen jälkeinen tulehdus, kuume, ja kiputilat kuten hammas- ja päänsärky.

Keksinnön mukainen yhdiste muistuttaa läheisesti julkaisusta CA vol. 101(1984) 143772t sekä EP-patenttihakemuksesta 57882 tunnettuja 3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksistyreenijohdannaisia. CA 143772t:ssä esitetty yhdiste on anti-inflammatorinen ja sillä on 5-lipoksygenaasia inhiboiva vaikutus. Yhdiste kuitenkin eroaa keksinnön mukaisesta yhdisteestä siinä, että keksinnön mukaisten yhdisteiden N-H tai substituoitu typpi-atomi on korvattu happiatomilla.

Seuraavassa esitetään identtisissä olosuhteissa suoritettuja kokeita, joissa keksinnön mukaisen yhdisteen (esimerkki 4) vaikutuksia verrattiin EP-hakemuksen mukaiseen yhdisteeseen 3-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-oksofuraaniin:

Farmakologinen vaikutus rottiin	keksintö	vert.yhdiste
tassun turvotus karrageenin-yhdisteellä (ED ₅₀) mg/kg	3,4	9,9
tehostettu niveltulehdus (ED ₅₀) mg/kg	0,9	7,5
kollageeniniveltulehdus	1,1	7,0
taivutuskipu tehostetussa niveltulehduksessa (tehokas annos, mg/kg)	1	3

Farmakologinen vaikutus hiireen

kapillaarin läpäisy (tehokas annos, mg/kg)	3	30
kiemurtelu etikkahapon vaikutuksesta (ED ₃₀) (mg/kg)	3,78	yli 100

Voidaan todeta, että keksinnön yhdiste on kolme kertaa tehokkaampi vaikutuksissaan karrageenin-turvotukseen, 6-8 kertaa vaikuttavampi estämään kroonista turvotusta tehostetussa niveltulehduksessa sekä 10 kertaa tehokkaampi mitä tulee tehokkaaseen annokseen kapillaariläpäisevyydessä, kun sitä verrataan tunnettuun yhdisteeseen.

Näiden keksinnönmukaisten yhdisteiden käyttökelpoisuuden valaisemiseksi yksityiskohtaisesti esitetään seuraavassa esimerkkejä.

Farmakologinen esimerkki 1:

Pintalämpötilan paikallinen aleneminen tulehdustilassa

1) Tutkimusmenetelmä

0,05 ml voibakteeriseosta parafiiniöljyssä (10 mg/ml) injoi-
soitiin kuusiviikkoisen Fisher-rottakoiraan oikean takajalan
pohjaan tulehduksen aikaansaamiseksi. Kolmesta viiteen päivän
kuluttua tulehtuneen jalan pintalämpötila oli vakiona 8 -
10°C korkeampi kuin normaalin jalan. Jäljempänä kuvatut tes-
tiyhdisteet ja kontrolliyhdisteet (indometasiini ja piroksi-
kaami) suspendoitiin kukin arabikumin 5%:seen vesiliuokseen
ja annosteltiin oraalisesti rotalle annoksena 5 ml/ruumiin
painokilo. Tulehtuneen kohdan paikallinen pintalämpötila
mitattiin kahden, neljän ja kuuden tunnin kuluttua käyttäen
H. Shirota et al (cf. J. Pharmacol. Methods, 12, 35 - 43
(1984)) menetelmää. Annos, joka tarvittiin alentamaan pinta-
lämpötilaa vähintään 2°C:lla arvosta ennen lääkeannostusta
laskettiin kahden eläimen tulosten keskiarvona jolloin saa-
tiin mitattua kunkin testiliuoksen anti-inflammatorinen tiit-
teri.

2) Testiyhdisteet

Yhdiste A: N-metyyli-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydrok-
sibentsylideeni)-2-pyrrolidoni,
Yhdiste B: N-metoksi-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydrok-
sibentsylideeni)-2-pyrrolidoni ja
Yhdiste C: 3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsyli-
deeni)-2-pyrrolidoni

3) Tulokset

Tulokset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

Yhdiste	Annos (mg/kg) joka vaaditaan alentamaan tulehtuneen kohdan paikallista pintalämpötilaa ainakin 2°C:lla
Yhdiste A	1
Yhdiste B	0,3
Yhdiste C	0,3
Indometasiini	0,3
Piroksikaami	0,3

Farmakologinen esimerkki 2

Jalkapohjaan aiheutettua karrageeniödeemaa hillitsevä vaikutus

1) Tutkimusmenetelmä

Viiden viikon ikäiset koiraspuoliset Fisher-rotat jaettiin viiden eläimen ryhmiin. Kutakin testiliuosta suspendoitiin arabikumien 5%:seen vesiliuokseen ja annosteltiin kullekin rotalle annoksena 0,5 ml/100 g ruumiinpainoa. Tunnin kuluttua 1%:sta karrageeniliuosta injisoitiin eläimen oikean takajalan pohjaan indusoimaan tulehdus. Kolmen tunnin kuluttua karrageeni-injektion jälkeen eläinten molempien takajalkojen pohjien tilavuus mitattiin sen jalkapohjan, johon karrageenia oli injisoitu, tilavuuden lisääntymisen laskemiseksi. Saatuja tietoja verrattiin kontrolliryhmien tietoihin jolloin saatiin testiliuosten suppressiosuhde. Käytettiin samoja testiliuoksia kuin farmakologisessa esimerkissä 1.

2) Tulokset

Tulokset näkyvät taulukossa 2

Taulukko 2

Yhdiste	Annos (mg/kg)	Suppressiosuhde
Yhdiste A	10	36,1
Yhdiste B	10	36,4
Yhdiste C	10	38,5
Indometasiini	10	37,7

Farmakologinen esimerkki 3

Vatsahaavan muodostusta indusoiva vaikutus

Seitsemän viikon ikäisiä koiraspuolisia Fisher-rottia pidettiin paastolla 24 h ja sen jälkeen niille annosteltiin oraalisesti kutakin testiliuosta arabikumin 5%:seen vesiliuokseen suspendoituna. Kuuden tunnin kuluttua määritettiin mahalaukun limakalvon hemorragisista maculoista 50%:sesti ulseroiva annos.

2) Tulokset

Tulokset esitetään taulukossa 3 jolloin UD_{50} -arvot esittävät 50%:sesti ulseroivaa annosta (mg/kg).

Taulukko 3

Yhdiste	UD_{50} (mg/kg)
Yhdiste B	473,0
Yhdiste C	75,8
Indometasiini	7,8
Piroksikaami	23,1

Näiden farmakologisten kokeiden tulokset osoittavat selvästi että jokaisella keksinnön mukaisella yhdisteellä on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus mutta tuskin ollenkaan vatsahapon eritystä lisäävää sivuvaikutusta jota säännöllisesti tavataan tavanomaisten anti-inflammatoristen aineiden yhteydessä. Siksi kyseessä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat erinomaisia anti-inflammatorisina aineina pitkäaikaiskäyttöön.

Akuutin toksisuuden testaus

Keksinnön mukaisen yhdisteen B LD_{50} -arvoa tutkittiin akuutin toksisuuden mittarina käyttäen kokeessa rottia ja hiiriä. Tulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4

LD₅₀ ja luottamusväli

annostelu- menetelmä	rotat		hiiret	
	koiraat	naaraat	koiraat	naaraat
suun kautta	354,2	161,2*	4000 2000	6873
vatsaonteloon	69,7*	46,9*	1069 523 2270	805,5 443,9 1549,3
ihonalaisesti	806,4*	291 124 476	>4000	>4000

* Arvot laskettu Behrens-Kärberin menetelmän mukaan.

Oraalinen annostus tehtiin 17 - 24 h paaston jälkeen.

Tämä keksintö on siis arvokas.

Käytettäessä kyseessä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä anti-inflammatorisina aineina, niitä voidaan annostella oraalisesti tai ei-oraalisesti (s.o. intramuskulaarisesti, ihon alle tai laskimonsisäisenä annostuksena tai peräpuikkoina). Annos vaihtelee oireiden, potilaiden iän ja yksilöllisten erojen mukaan ja on yleisesti välillä 1 - 500 mg/vrk, mieluummin 5 - 300 mg/vrk ja suositeltavimmin välillä 10 - 100 mg/vrk aikuisille ihmisille.

Keksinnön mukaista yhdistettä voidaan käyttää tablettien, granuloiden, jauheen, kapseleiden, injektionesteen, peräpuikkokojen tai ulkoiseen käyttöön tarkoitettujen farmaseuttisten koostumusten, kuten voiteiden, muodossa tavanomaisin menetelmin.

Valmistettaessa oraalisesti nautittavaa kiinteätä tuotetta lisätään aktiiviseen ainesosaan täyteainetta ja tarvittaessa sideainetta, disintegraattoria, liukastusainetta, väriaineita ja korrigenssia (aromiainetta) ja seos muotoillaan sitten

tableteiksi, päällystetyiksi tableteiksi, granuloiksi, jauheeksi tai kapseleiksi.

Täyteaineina voidaan käyttää esimerkiksi laktoosia, maissi-tärkkelystä, valkeaa sokeria, glukoosia, sorbitolia, kiteistä selluloosaa tai piidioksidia. Sideaineina voidaan käyttää esimerkiksi polyvinyylialkoholia, polyvinyylieetteriä, etyy-liselluloosaa, metyy-liselluloosaa, akaasia, traganttia, ge-latiinia, shellakkaa, hydroksipropyyliselluloosaa, hydroksi-metyylipropyyliselluloosaa, hydroksipropyylitärkkelystä, polyvinyylipyrrolidonia, valkeaa sokeria tai sorbitolia. Dis-integraattoreina voidaan käyttää esimerkiksi tärkkelystä, agaria, gelatiinijauhetta, kiteistä selluloosaa, kalsiumkar-bonaattia, natriumvetykarbonaattia, kalsiumsitraattia, deks-triiniä tai pektiiniä. Liukastusaineina voidaan käyttää esi-merkiksi magnesiumstearaattia, talkkia, polyetyleeniglykolia, piidioksidia tai kovetettuja kasvisöljyjä. Väriaineina voi-daan käyttää lääkkeiden lisäaineiksi sallittuja väriaineita. Korrigensseina voidaan käyttää kaakaojauhetta, mentolia, aro-maattista jauhetta, piparminttuöljyä, borneolia tai kaneli-jauhetta. Nämä tabletit ja granulat voidaan päällystää sopi-vasti sokerilla, gelatiinilla tms.

Oraalisesti annosteltavan nestemäisen lääkkeen valmistukses-sa lisätään aktiiviseen ainesosaan tarvittaessa korrigenssia, puskuria, stabiloijaa tms. ja seoksesta tehdään esimerkiksi siirappia.

Injektioliuosten valmistuksessa lisätään aktiiviseen aines-osaan tarvittaessa pH-säätelyainetta, puskuria, suspendoivaa ainetta, liuottavaa ainetta (solubilizer), stabilointiainet-ta, isotoniseksi tekevää ainetta ja säilöntäainetta ja seok-sesta tehdään ihon alle, lihakseen tai laskimoon injisoitava liuos.

Suspendoivina aineina voidaan käyttää esimerkiksi metyyllisel-luloosaa, Polysorbaatti 80:a, hydroksietyylliselluloosaa, akaasiaa, traganttijauhetta, natriumkarboksimeyylliselluloosaa tai polyoksietyleenisorbitaanimonolauraattia. Liuottavina aineina voidaan käyttää polyoksietyleenikövetettua risiiniöljyä, Polysorbaatti 80:a, nikotiinihappoamia, polyoksisorbitaanimonolauraattia, Macrogolia, risiiniöljyä tai rasvahappojen etyyliestereitä. Stabilointiaineina voidaan käyttää esimerkiksi natriumsulfiittia, natriummetasulfiittia tai eetteriä. Säilöntäaineina voidaan käyttää metyyli parahydroksibentsoaattia, etyyli parahydroksibentsoaattia, sorbiinihappoa, fenolia, kresolia tai kloorikresolia.

Keksinnön valaisemiseksi muttei rajoittamiseksi esitetään seuraavassa esimerkkejä.

Esimerkki 1. N-metyyli-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni.

1,2 g 3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsaldehydiä, 2,5 g (N-metyyli-2-pyrrolidoni-3-yyli)trifenyylifosfoniumbromidia ja 1,0 ml trietyyliamiinia kuumennettiin palauttaen etanolissa kahden tunnin ajan. Etanolin poistislauksen jälkeen jäännös liuotettiin kloroformiin, pestiin vedellä ja sen jälkeen kylläisellä keittosuolaliuoksella ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päältä. Kloroformin poistislauksen jälkeen jäännös tutkittiin pylväskromatografisesti käyttäen silikaageeliä ja bentseeni/asetonia, ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta ja saatiin 1,0 g otsikon mukaista yhdistettä.

s.p.: 185°C.

NMR (δ , CDCl₃): 1,47 (18H, s), 3,50 (2H, t, J = 6 Hz), 3,01 (3H, s), 5,43 (1H, s), 7,30 (1H, t, J = 3 Hz) ja 7,36 (2H, s).

Esimerkit 2 - 4

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 1 menetelmän mukaisesti.

Esimerkki 2. N-etyyli-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni.

s.p.: 186,5°C.

NMR (δ , CDCl_3): 1,45 (18H, s), 2,9 - 3,1 (2H, m), 3,3 - 3,6 (4H, m), 5,40 (1H, s), 7,26 (1H, t, J = 3 Hz) ja 7,32 (2H, s).

Esimerkki 3. N-metoksi-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni.

27,6 g 3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsaldehydiä, 54,0 g (N-metoksi-2-pyrrolidoni-3-yyli)trifenyylifosfoniumbromidia ja 33,0 ml trietyyliamiinia kuumennettiin 50 °C:ssa etanolissa neljän tunnin ajan. Etanolin poistislauksen jälkeen jäännös liuotettiin kloroformiin, pestiin vedellä ja sen jälkeen kylläisellä keittosuolaliuoksella ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päältä. Kloroformin poistislauksen jälkeen jäännöstä käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttäen sili-kageeliä ja kantajaliuoksena bentseeniä ja asetonia, ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta jolloin saatiin 26,5 g otsikon mukaista yhdistettä.

s.p.: 169°C.

NMR (δ , CDCl_3): 1,46 (18H, s), 3,05 (2H, dt, J = 3 Hz, 7 Hz), 3,88 (3H, s), 5,44 (1H, s), 7,30 (2H, s) ja 7,35 (1H, t, J = 3 Hz).

Esimerkki 4. 3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni.

s.p.: 210°C, (hajoaa).

NMR (δ , CDCl₃): 1,46 (18H, s), 3,13 (2H, leveä, dt, J = 3 Hz, 6 Hz), 3,52 (2H, t, J = 6 Hz), 5,45 (1H, s), 6,98 (1H, leveä s), 7,32 (1H, t, J = 2 Hz) ja 7,37 (2H, s).

Esimerkki 5. N-(2-dimetyyliaminoetyyli)-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni.

500 mg 3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidonia liuotettiin 5 ml:aan dimetyyliformamidia seokseen lisättiin jäähauteessa peräkkäin 0,2 g natriumhydridiä ja 0,2 g 2-dimetyyliaminoetyylikloridia. Saadun seoksen annettiin reagoida tunnin ajan huoneenlämmössä. Reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä ja sen jälkeen kylläisellä keittosuolaliuoksella ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päältä. Etyyliasetatin poistislauksen jälkeen jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti käyttäen silikageeliä ja bentseeni/asetonia ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/heksaanista ja saatiin 300 mg otsikonmukaista yhdistettä.

s.p.: 150°C.

NMR (δ , CDCl₃): 1,46 (18H, s), 2,26 (6H, s), 2,50 (2H, t, J = 7 Hz), 2,9 - 3,1 (2H, m), 3,54 (4H, t, J = 7 Hz), 5,37 (1H, s), 7,26 (1H, t, J = 3 Hz) ja 7,31 (2H, s).

Esimerkit 6 - 8.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 5 menetelmän mukaan.

Esimerkki 6. N-bentsyyli-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni.

s.p.: 166°C.

NMR (δ , CDCl₃): 1,45 (18H, s), 2,9 - 3,1 (2H, m), 3,38 (2H, t, J = 6 Hz), 4,62 (2H, s), 5,41 (1H, s) ja 7,3 - 7,5 (8H, 7,31, 7,36).

Esimerkki 7. N-propargyyli-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni.

s.p.: 212°C.

NMR (δ , CDCl₃): 1,46 (18H, s), 2,23 (1H, t, J = 3 Hz), 2,9 - 3,2 (2H, m), 3,59 (2H, t, J = 7 Hz), 4,26 (2H, d, J = 3 Hz), 5,41 (1H, s) ja 7,2 - 7,4 (3H, m).

Esimerkki 8. N-(2-hydroksietyyli)-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidoni.

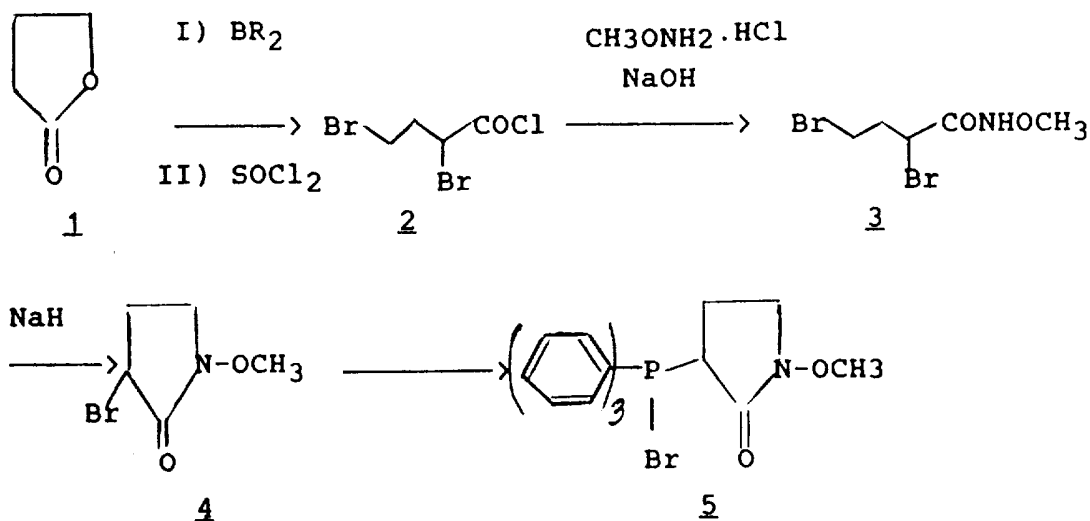
300 mg N-2-(2-tetrahydropyranyylioksi)etyyli-3-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-2-pyrrolidonia hydrolysoitiin suolahapolla metanolissa esimerkin 5 mukaista menetelmää noudattaen ja saatiin 150 mg otsikon mukaista yhdistettä.

s.p.: 191°C.

NMR (δ , CDCl₃): 1,45 (18H, s), 2,9 - 3,2 (2H, m), 3,38 (1H, t), 3,5 - 3,7 (4H, m), 3,84 (2H, q, J = 6 Hz), 5,41 (1H, s) ja 7,2 - 7,4 (3H, m).

Esimerkki 9.

Uuden välituotteen, N-metoksi-3-bromi-2-pyrrolidonin yksi suoritusmuoto saatiin seuraavassa kuvatuilla menetelmillä ja sitä käytettiin lopputuotteen valmistamiseen.



2,4-dibromobutanoyylikloridi 2

Liuos, jossa oli 500 g γ -butyrolaktonia ja 10 ml PBR_3 :a kuumennettiin $100\text{ }^\circ\text{C}$:een. Sen jälkeen seokseen lisättiin 250 ml bromia Br_2 hitaasti tipoittain ilmalta suojassa kuuden tunnin aikana samalla kun liuosta sekoitettiin ja liuos pidettiin $110 - 115\text{ }^\circ\text{C}$ lämpötilassa. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin samassa lämpötilassa vielä tunti. Sen jälkeen se jäädytettiin $90\text{ }^\circ\text{C}$:een. Siihen lisättiin 0,5 ml dimetyyli-formamidia. Seokseen lisättiin 500 ml tionyylikloridia tipoittain yli kahden tunnin aikana $90\text{ }^\circ\text{C}$:n öljyhautessa. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa vielä 3 tuntia. Saatua nestemäinen tuote tislattiin $60 - 65\text{ }^\circ\text{C}$:ssa 1 mmHg paineessa jolloin saatiin 1,0 kg otsikon mukaista yhdistettä 2.

N-metoksi-2,4-dibromibutanamidi 3

Seos, jossa oli 520 g asetamidia, 1 l vettä ja 5 l kloroformia jäädytettiin $-5\text{ }^\circ\text{C}$:een jää-suolahautessa. Siihen lisättiin seos, jossa oli 1450 g 2,4-dibromibutanoyylikloridia ja 1 l kloroformia. Sen jälkeen seokseen lisättiin liuos, jossa

oli 500 g natriumhydroksidia 1 l:ssa vettä, tipoittain niin, että lämpötila oli 10 °C tai alle. Lisäyksen loputtua reaktioseosta sekoitettiin vielä samassa lämpötilassa vielä tunti. Kloroformifaasi erotettiin reaktioseoksesta ja pestiin ensin 0,5 N suolahapon vesiliuoksella, toiseksi kylläisellä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja kolmanneksi kylläisellä keittosuolaliuoksella. Sen jälkeen se kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja kloroformi tislattiin pois jolloin saatiin 1400 g öljyä jäännöksenä.

N-metoksi-3-bromi-2-pyrrolidoni 4

1400 g raakatuotetta, N-metoksi-2,4-dibromibutanamidia liuotettiin 5 l:aan bentseeniä. Sen jälkeen lisättiin 125 g NaH:a vähitellen liuokseen lämpötilan ollessa 10 - 15 °C samalla kun reaktioseosta jäähdytettiin jäävesihauteessa. Reaktion jälkeen jäljelle jäänyt NaH hajotettiin jäällä ja reaktioseos pestiin kylläisellä keittosuolaliuoksella. Seos kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen bentseeni tislattiin pois. Tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti käyttäen silikaageeliä ja asetonin ja bentseenin seosta jolloin saatiin 500 g otsikon mukaista yhdistettä 4.

NMR (δ , CDCl₃):

3-CH	4,38 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 7,2 Hz)
4-CH ₂	2,2 - 2,9 (2H, m)
5-CH ₂	3,4 - 3,9 (2H, m)
1-CH ₃ O	3,82 (3H, s)

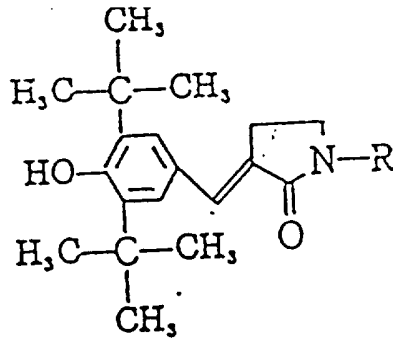
(N-metoksi-2-pyrrolidoni-3-yyli)trifenylifosfoniumbromidi 5

Seos, jossa oli 75 g N-metoksi-3-bromi-2-pyrrolidonia, 105 g trifenyylifosfiinia ja 700 ml tetrahydrofuraania kuumennettiin palauttaen 24 h ajan. Jäähdyttyä syntynyt sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin tetrahydrofuraanilla. Saatiin kuivattuna 54 g otsikon mukaista yhdistettä 5.

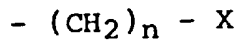
Yhdiste 5 reagoi samoin kuin esimerkissä 3 on esitetty jolloin saadaan keksinnön mukaista 2-pyrrolidonijohdosta.

PATENTTIVAATIMUKSET

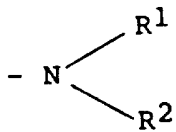
1. Valmistusmenetelmä anti-inflammatorisena, analgeettisena ja antitermisenä aineena käytettävälle 2-pyrrolidonijohdokselle, joka vastaa kaavaa:



jossa R esittää vetyatomia, C₁-C₆-alkyyli-, C₁-C₆-alkynyyliryhmää tai kaavan



mukaista ryhmää, jossa X esittää fenyyli- tai hydroksyyli-ryhmää tai kaavan

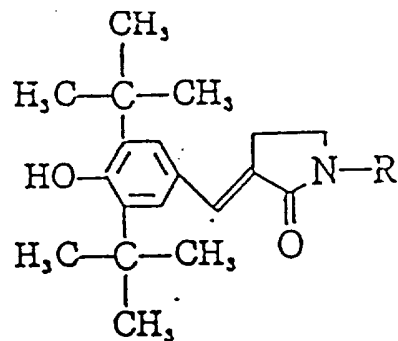


mukaista ryhmää, jossa R¹ ja R² voivat olla samoja tai erilaisia ja kumpikin voi olla vetyatomi tai C₁-C₆-alkyyli-ryhmä; ja

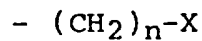
n esittää kokonaislukua 1 tai 2; sekä sen farmaseuttisesti sopivalle suolalle, t u n n e t t u siittä, että 3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsaldehydi reagoi

PATENTKRAV

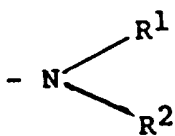
1. Förfarande för att framställa ett 2-pyrrolidonderivat som vilken kan användas som ett anti-inflammatoriskt, analgetiskt och antitermiskt ämne och som motsvaras av den allmänna formeln (I):



i vilken R betecknar en väteatom, en C₁-C₆-alkyl, en C₁-C₆-alkoxi- eller en C₁-C₆ alkynylgrupp eller en grupp enligt formeln:



i vilken X betecknar en fenyl- eller en hydroxylgrupp eller en grupp enligt formeln:

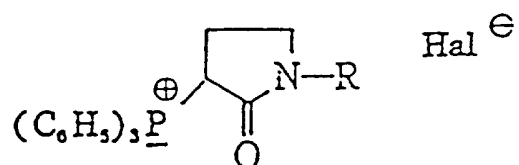


i vilken R¹ och R² kan vara samma eller olika varandra och bada representerar en väteatom eller en C₁-C₆-alkylgrupp;

och

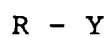
n betecknar ett helt tal 1 eller 2; samt för ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav, k ä n n e t e c k -
n a t av att 3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxibenzaldehyd reagerar

med en grupp enligt den allmänna formeln

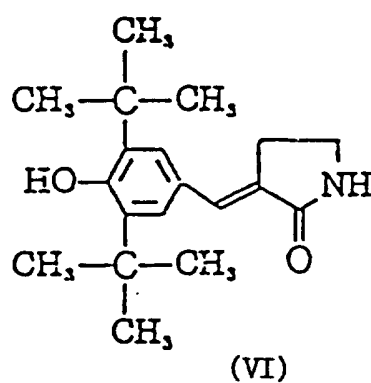


i vilken R betecknar det som ovan bestämts och Hal betecknar en halogenatom; eller

en grupp enligt den allmänna formeln



i vilken R betecknar det som ovan bestämts och Y betecknar en halogenatom eller en organisk sulfonyloxigrupp, som mecyloxi- eller tocyloxigrupp; reagerar med föreningen VI



varvid man erhåller ett önskat 2-pyrrolidonderivat, som sedan, om så önskas kan, omvandlas till sitt salt.