

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 820449 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 820449

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 11.02.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 11.02.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 12.08.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

11.02.1981 US 233653 26.03.1981 US 248009
07.01.1982 US 336822

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • E.I. Du Pont de Nemours and Company, 1007 Market Street, Wilmington, DE 19898, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Finizio, Michael, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Tulehduksenvastaisia ja/tai kivuntunnetta turruttavia 3,4- dihydro-(tai

1,4-dihydro/-2-/(substituo/(substituoitu)tio/-/1/benzopyrano/3,4- d/imidazoleja ja niiden vastaavastavia sulfoksideja ja sulfoneja.

Anti-inflammatoriska och/eller smärtstillande 3,4-dihydro-(eller 1,4-

dihydro/-2-/(substituerade)tio//1-benzopyrano/3,4-d/imidazoler och deras motsvarande sulfoxider och sulfoner.

Tulehduksenvastaisia ja/tai kivuntunnetta turruttavia
3,4-dihydro-(tai 1,4-dihydro/-2-/(substituoitu)tio/-/1/-
bentsopyrano/3,4-d/imidatsoleja ja niiden vastaavia sul-
foksideja ja sulfoneja

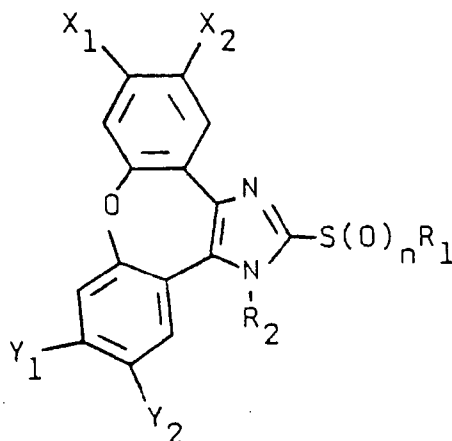
5

Tämä keksintö koskee bentsopyrano-imidatsoleja,
niiden valmistusta, niitä sisältäviä farmaseuttisia seok-
sia ja menetelmiä niiden käyttämiseksi tulehdusten ja/tai
kivuntunteen hoitamiseksi nisäkkäillä. Täsmällisemmin sa-
10 noen tämä keksintö koskee tulehduksenvastaisia ja/tai ki-
vuntunnetta turruttavia 3,4-dihydro (tai 1,4-dihydro)-2-
/(substituoitu)tio/-/1/bentsopyrano/3,4-d/imidatsoleja ja
niiden vastaavia sulfoksideja ja sulfoneja.

US-patentissa nro 4 198 421, julkaistu huhtikuun
15 15 päivänä 1980, Saul C. Cherkofsky ja Thomas R. Sharpe,
selostetaan tulehduksenvastaisia 2-substituoitu-dibentso-
/2,3:6,7/oksepiino/4,5-d/imidatsoleja, joiden kaava on:

20

25



30 jossa

n on 0, 1 tai 2;

R_1 on CF_3 tai CF_2CF_2H ;

R_2 merkitsee erilaisia ryhmiä, H mukaan lukien;

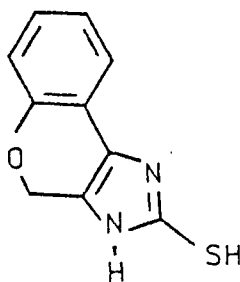
X_1 ja Y_1 ovat toisistaan riippumatta H, Cl, F, dimetyyli-

35 amino tai C_1-C_2 -alkoksi; ja

X_2 ja Y_2 ovat toisistaan riippumatta H, F tai Cl; edellyttäen, että ainakin yksi ryhmistä X_1 , X_2 , Y_1 tai Y_2 on muu kuin H. D. Huckle ym., J. Med. Chem., 12(3), 277-79 (1969) selostavat yhdisteen synteesiä, jonka kaava on:

5

10



Tämän yhdisteen tai sitä rakenteellisesti lähellä olevien yhdisteiden ei kuitenkaan ilmoiteta olevan biologisesti aktiivisia.

Turvallisista ja tehokkaista tulehduksenvastaisista aineista on jatkuvasti puutetta. Tulehdus on tautiprosessi, jolle on tyypillistä punaisuus, kuume, turvotus ja kipu. Nivel tulehdus, eri muodoissaan, on yleisin, pitkäkestoinen ja vaikein tulehdussairauksista. Loukkaantumismuuttoon ja tartuntaan liittyy myös tulehtuminen, ja niiden hoitoon käytetään usein tulehduksenvastaisia rohtoja. Useimpien kaupan olevien tulehduksenvastaisien aineiden käyttökelppoisuus on rajoitettua toksisuuden ja haitallisten sivuvaikutusten takia. Monet aiheuttavat mahan ärtymistä ja muita vaikutuksia, kuten muutoksia verisuonissa ja keskushermostosysteemissä. Lisämunuaiskuori-steroidit aiheuttavat mahan ärsytystä ja normaalin adrenaalitoiminnan ehkäistymisen.

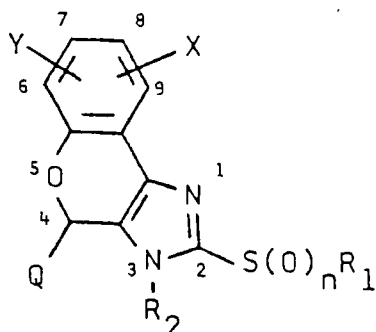
Tämä keksintö on tuloksena pyrkimyksistä kehittää uusia nivel tulehduksen vastaisia yhdisteitä, joilla tulehduksenvastainen aktiivisuus on hyvä sivuvaikutusten ollessa mahdollisimman vähäiset, ja jotka siten voisivat olla tehokkaampia nivel tulehduksen hoidossa kuin nykyisin saatavissa olevat rohdokset.

Tulehduksenvastaisten ominaisuuksien lisäksi eräillä tämän keksinnön yhdisteillä on osoittautunut olevan kivuntunnetta turruttava vaikutus eräässä koestusmenetelmässä. Tämä lisäominaisuus on toivottava hoidettaessa nivel-
 5 dusta tai sitä lähellä olevia sairauksia; sellaisia yhdisteitä voidaan kuitenkin käyttää ainoastaan kivun lievittämiseen.

Keksinnön mukaisesti varataan yhdiste, jonka kaava on:

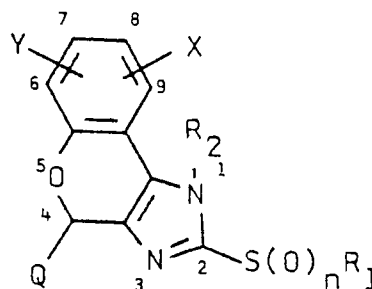
10

15



(Ia)

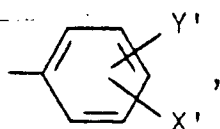
ja



(Ib)

20

joissa Q on H,



pyridyyli tai tienyyli;

25 n on 0, 1 tai 2;

R_1 on alkyyli, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia, tai mono- tai polyhalogeenialkyyli, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia;

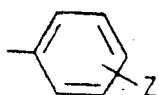
R_2 on H, C_1-C_6 -alkyyli kun Q on muu kuin H, $-\text{CHOR}_4$,
 R_3

30 2-tetrahydropyranyyli, 2-tetrahydrofuranyyli, 4-nitro-bentsyyli, $-\text{COOR}_5$, $-\text{COR}_5$, $-\text{COAr}$ tai $-\text{SO}_2\text{Ar}$, joissa R_3 on H tai metyyli;

R_4 on alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia, bentsyyli, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ tai $-\text{COR}_5$;

35 R_5 on alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai bentsyyli;

Ar on



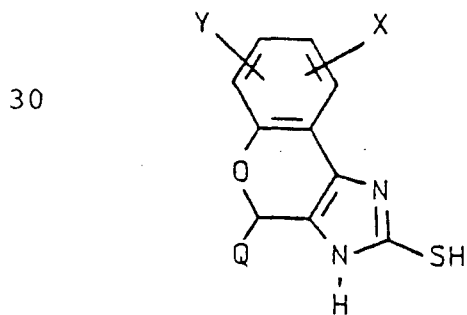
jossa Z on H, F, Cl, Br, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, alkoksi, jossa on 1-4 hiiliatomia tai nitro;

- 5 edellyttäen, että kun R_2 on 4-nitrobentsyyli, n on 2 ja kun R_2 on $-\text{COOR}_5$, $-\text{COR}_5$, $-\text{COAr}$ tai $-\text{SO}_2\text{Ar}$, n on 0; X, Y, X' ja Y' ovat toisistaan riippumatta H, F, Cl, Br, NO_2 , alkoksi, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia, $-\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{-alkyyli})_2$, alkyyli, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia, $-\text{S}(\text{O})_m\text{C}_{1-2}\text{-alkyyli}$,
 10 jossa m on 0, 1 tai 2; edellyttäen, että kun Q on muu kuin H ja X, Y, X' tai Y' on H ja R_1 on CH_3 , silloin n ei voi olla 0; edellyttäen edelleen, että kun Q on H, silloin ainakin toinen vastineista X ja Y on muu kuin H; tai sen farmaseuttisesti sopiva happoadditiosuola kun n on 0 tai kun
 15 X, Y, X' tai Y' on $-\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{-alkyyli})_2$ tai kun Q on pyridyyli; tai sen farmaseuttisesti sopiva metallisuola kun n on 1 tai 2 ja $R_2 = \text{H}$. Kun $R_2 = \text{H}$, (Ia)- ja (Ib)-tyyppiset struktuurit ovat tautomeereja.

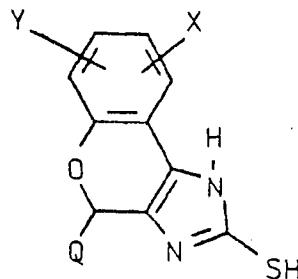
Lisäksi (Ia)- ja (Ib)-tyyppisissä yhdisteissä, kun
 20 $Q \neq \text{H}$, on asymmetrinen keskus (hiili 4). Tämän keksinnön piiriin on tarkoitettu sisällytettäväksi kunkin yhdisteen d-muoto, l-muoto, ja dl-raseeminen seos. Näiden yhdisteiden erottaminen voidaan suorittaa tavanomaisin menetelmin.

Tällä keksinnöllä varataan myös menetelmä edellä
 25 mainittujen yhdisteiden valmistamiseksi, jotka menetelmät ovat tunnettuja siitä, että

a) yhdiste, jonka kaava on:



tai



35

joissa Q, X ja Y ovat edellä määriteltyjä, saatetaan koske-

tuksiin alkylointiaineen kanssa, joka on R_1 -ryhmän liittämiseen soveltuva, ja

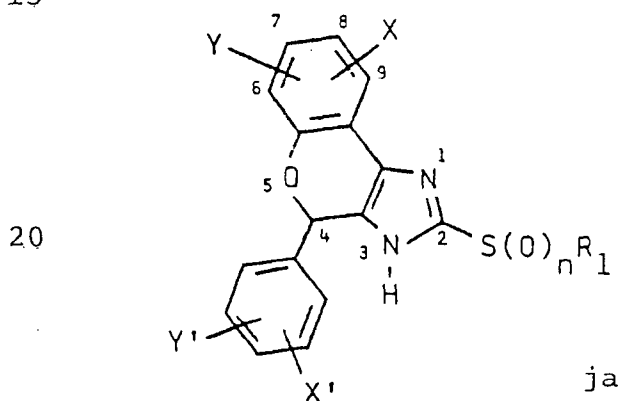
b) valinnaisesti muodostunut yhdiste saatetaan kosketuksiin hapettimen kanssa; ja

5 c) valinnaisesti vaiheessa (a) tai vaiheessa (b) saatu yhdiste saatetaan kosketuksiin alkylointi-, asylointi- tai sulfonylointi-aineen kanssa, joka soveltuu R_2 -ryhmän liittämiseen, joka on muu kuin H.

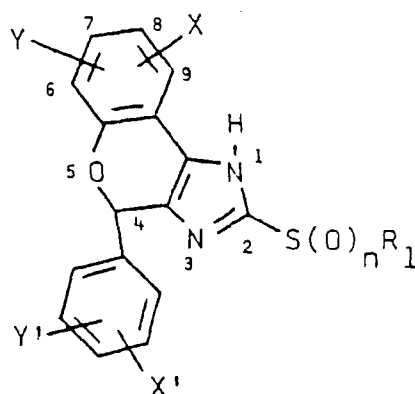
Varauksen kohteena ovat myös farmaseuttiset seokset, 10 jotka sisältävät ainakin yhtä edellä mainituista yhdisteistä ja menetelmät niiden käyttämiseksi tulehduksen hoitamiseen ja/tai kivuntunteen lievittämiseen nisäkkäillä.

Ensisijaisen keksinnön piirin yhdisteitä ovat kaavojen (IIa) tai (IIb) mukaiset yhdisteet:

15



20



25

(IIa)

(IIb)

joissa toisistaan riippumatta n , X , Y , X' ja Y' ovat aikaisemmin määritellyjä ja R_1 on alkyyli, jossa on 1 tai 2 30 hiiltä tai mono- tai polyfluorialkyyli, jossa on 1 tai 2 hiiltä.

Ensisijaisempia kaavojen (IIa) tai (IIb) mukaisia ovat yhdisteet, joissa n on 0 tai 2;

R_1 on $-CF_3$ tai $-CF_2CHF_2$; ja

35 X , Y , X' ja Y' ovat toisistaan riippumatta H, F, Cl, OCH_3 tai NO_2 .

Spesifisesti ensisijaisia ovat kaavojen (IIa) tai (IIb) mukaiset yhdisteet, joissa

n on 0 tai 2;

R_1 on $-CF_3$ tai $-CF_2CF_2H$; ja

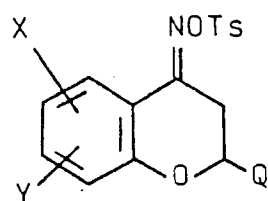
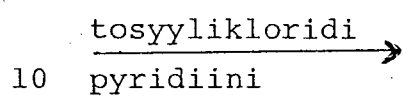
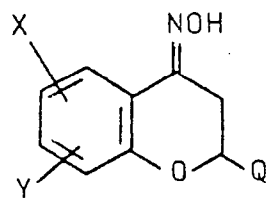
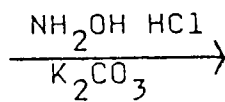
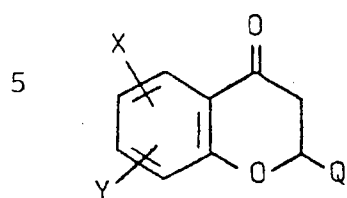
5 X, Y, X' ja Y' on kukin H.

Lääkevalmistealan asiantuntijat tuntevat hyvin farmaseuttisesti soveltuvat suolat ja niiden valmistuksen ja niitä voidaan käyttää tämän keksinnön yhteydessä. Sopivia yhdisteiden suoloja, silloin kun n on 0 tai kun X, X', Y tai Y' on $-N(C_{1-2}\text{-alkyyli})_2$ tai kun Q on pyridyyli, ovat farmaseuttisesti sopivat happoadditiosuolat, lähinnä suolat, jotka on muodostettu epäorgaanisten happojen kanssa, ja niitä ovat hydrokloridi, nitraatti ja sulfaatti. Käytettävän hapon pK_a ei ole ensisijaisesti suurempi kuin 2,5.

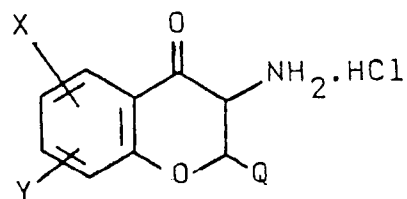
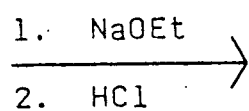
15 Yhdisteiden, joissa n on 1 tai 2 ja R_2 on H, farmaseuttisesti sopivia suoloja ovat alkalimetallien ja maa-alkalimetallien kuten natriumin, kaliumin ja kalsiumin suolat.

Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan valmistaa 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-/1/bentsopyrano/3,4-d/imidatsoli-2-tioleista. Viimemainittujen yhdisteiden synteesiin sisältyy sopivasti substituoitujen ketonien konversio vastaaviksi tosyylioksiimeiksi; näitä vuorostaan käsitellään Neber'in atominsiirto-reaktion mukaisesti /P.W. Neber and A. Friedolsheim, Ann., 449, 109 (1926)/ ja valmistetaan 3-amino-4-kromanoni-hydroklorideja, joista, käsiteltäessä kaliumtiosyanaatin kanssa, etikkahapossa tai muussa sopivassa liuotimessa, lämpötilojen ollessa 60°C :n ja kiehumislämpötilan välillä, saadaan 3,4-dihydro-(tai 1,4-dihydro)-/1/-bentsopyrano/3,4-d/imidatsoli-2-tioleja (kaavio I).

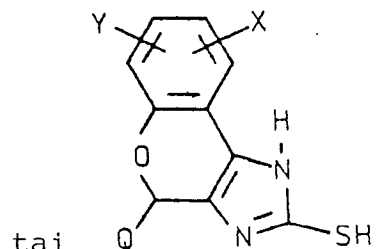
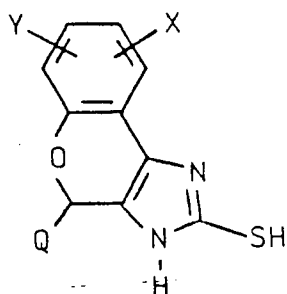
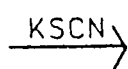
25

Kaavio I

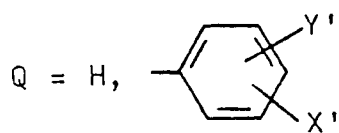
15



20



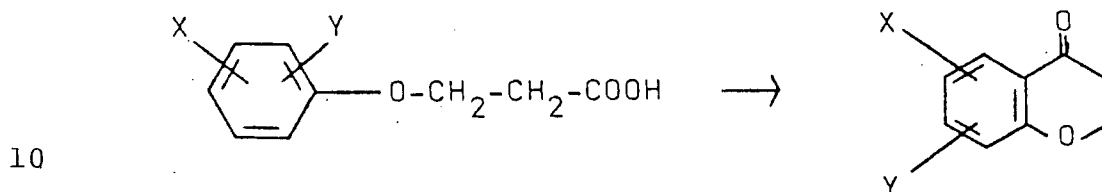
25



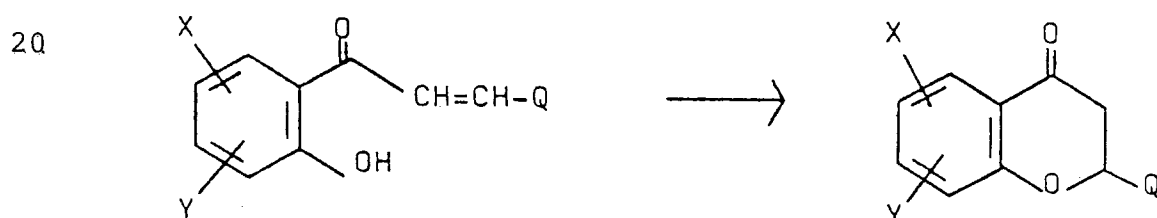
pyridyyli tai tienyyli.

35

Ketoni-lähtöaineiden valmistus, silloin kun $Q = H$, voidaan suorittaa syklisoimalla vastaavia β -aryylioksi-propionihappoja fosforipentoksidilla, aluminiumkloridilla, tai rikkihapolla /P. F. Wiley, J. Am. Chem. Soc., 73, 4205-9 (1951)/, tai fluorivetyhapolla (kaava IIa).



Ketoni-lähtöaineiden valmistus silloin kun $Q \neq H$, voidaan suorittaa parhaiten syklisoimalla vastaavia hydroksikalkoneja joko laimeilla emäksillä tai hapoilla /The Chemistry of Flavonoid Compounds, (s. 308-309), toimittanut T.A. Geissman; The MacMillan Company, New York, 1962/ (kaava IIb).

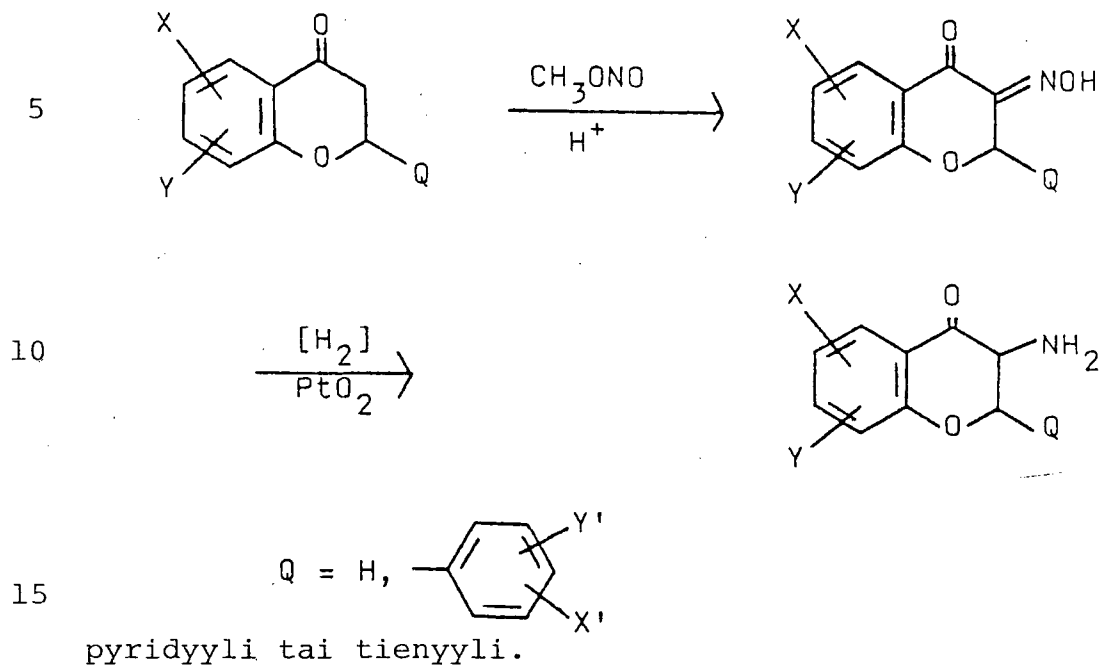


25 $Q =$ sama kuin kaaviossa I H:ta lukuunottamatta.

Kaaviossa I kuvattua reaktiosarjaa on selostanut D. Huckle, I. M. Lockhart ja M. Wright, J. Med. Chem., 12(3), 277-79 (1969). Kaavion I 3-amino-4-kromanoneja voidaan valmistaa myös muuttamalla ketonit isonitrosoketoneiksi (Org. Syn., II, 363) ja pelkistämällä viimeksi mainitut katalyyttisesti /S. Kimoto ym., Yakugaku Zasshi, 88 (10), 1323-8, (1968)/, (kaavio III).

30

Kaavio III



Sopiva R₁-ryhmä voidaan liittää alkyloimalla 3,4-dihydro (tai 1,4-dihydro)-/1/bentsopyrano/3,4-d/imidatsoli-
 20 2-tioleja sopivalla alkylointiaineella kuten etyylijodidilla tai 2,2,2-trifluorietyyli-trikloorimetaanisulfo-
 naatilla. 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-/1/bentsopyrano-/3,4-d/imidatsoli-2-tiolien voidaan myös antaa reagoida
 tetrafluorietyleenin kanssa, jolloin muodostuu 2-(1,1,2,2-
 25 tetrafluorietyyli)tio/-johdannaisia. Samanlaisia tetrafluorietyleenin ja muiden fluorattujen olefiinien additio-
 reaktioita on selostettu julkaisuissa England, D.C. ym., J. Am. Chem. Soc., 82, 5116 (1960) ja Rapp, K.E., ym.,
 J. Am. Chem. Soc., 72, 3642 (1950). Tämän paljastuksen tar-
 30 koitukseen käytettyjä tetrafluorietyleeninä ja muita fluorat-
 tuja olefiineja pidetään alkylointiaineina.

Yhdisteitä, joissa R₁ = CF₃, valmistetaan lähinnä säteilyttämällä tiolin ja alkylointiaineena käytettävän tri-
 fluorimetyylijodidin seosta nestemäisessä ammoniakissa. Homo-
 35 geenisen liuoksen saamiseksi tavallisesti lisätään neutraalia

liuotinta kuten eetteriä, tetrahydrofuraania tai näiden kaltaista liuotinta.

3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-/(substituoitu)tio/-
/1/bentsopyrano(3,4-d)imidatsolit voidaan sitten hapettaa
5 vastaaviksi sulfoksideiksi tai sulfoneiksi käyttämällä ha-
pettavia aineita kuten m-klooriperbentsoehappoa /Tweit, R.C.,
ym., J.Med.Chem., 16, 1161, (1973)/;natriummetaperjodaattia
/Leonard, N.J. ja Johnson, C.R., J.Org.Chem., 27, 282 (1962)/;
vetyperoksidia /Kochergin, P.M. ja Shcukina, M.N., J.Gen.Chem.
10 USSR., 25, 2289 (1955)/, tai kaliumpermanganaattia, Rapp,
K.E., ym., mainittu paikka.

Tämän keksinnön kaavojen (Ia) tai (Ib) mukaisia yh-
disteitä, joissa R_2 on muu kuin H, voidaan valmistaa alky-
loimalla, asyloimalla tai sulfohyloimalla vastaavia yhdis-
15 teitä, joissa $R_2 = H$. Nämä reaktiot voidaan suorittaa emäk-
sen kuten kaliumkarbonaatin, pyridiinin, trietyyliamiinin,
kalium-t-butylaatin, natriumhydridin ja näiden kaltaisen
emäksen läsnäollessa tai ilman sitä. Esimerkkejä alkylointi-,
asylointi- ja sulfonylointiaineista, jotka pystyvät liittä-
20 mään muita R_2 -ryhmiä, ovat metyylijodidi, 2-klooritetra-
hydrofuraani, 4-nitrobentsyylikloridi, etikkahaptoanhydridi,
asetyylikloridi, etyyliklooriformiaatti, bentsoyylikloridi
ja bentseenisulfonyylikloridi ja näiden kaltaiset aineet.
 R_2 -ryhmän, joka on muu kuin vety, liittämiseen käytetään
25 tavallisesti sopivan R_2 -ryhmän haloidia, lähinnä kloridia.
Seuraavissa esimerkeissä lämpötilat ovat Celsius-asteita.

Väliyhdisteiden valmistus

2,3-dihydro-4-(hydroksi-imino)-2-fenyylim-4H-1-bentso- pyraani

30 Seosta, jossa oli 2,3-dihydro-2-fenyylim-4H-1-bentso-
pyran-4-onia (50,0 g), metanolia (535 ml), vettä (50 ml),
kaliumkarbonaattia (59,3 g) ja hydroksyyliamiini.HCl:a
(59,8 g), lämmitettiin kiehattaen 16 tuntia, ja kaadettiin
sitten jääveteen; 2,3-dihydro-2-fenyylim-4H-1-bentsopyran-
35 4-onin oksiimi suodatettiin silleen, pestiin vedellä, ja
kuivattiin sitten ilmassa. Saanto: 52 g.

2,3-dihydro-4-/(4-metyylifenyyli)sulfonyylioksi-
imino/-2-fenyyli-4H-1-bentsopyraani

Liuos, jossa oli p-tolueenisulfonyylikloridia (83 g) 125 ml:ssa pyridiiniä, lisättiin tiputtamalla 5-10°C:ssa seokseen, jossa oli 2,3-dihydro-4-(hydroksi-imino)-2-fenyyli-4H-1-bentsopyraania (52 g) 230 ml:ssa pyridiiniä. Reaktioseosta sekoitettiin sitten 20 tuntia huoneen lämpötilassa, kaadettiin jääveteen otsikon yhdisteen erottamiseksi, joka suodatettiin erilleen, pestiin useaan kertaan vedellä, sitten kerran eetterillä, ja kuivattiin lopuksi ilmassa. Saanto: 85,5 g; sp. 141-143°C.

3-amino-2,3-dihydro-2-fenyyli-4H-1-bentsopyran-4-oni-hydrokloridi

Liuos, jossa oli natriumetylaattia etanolissa (saatu 5,0 grammasta natriumia ja 270 ml:sta etanolia) lisättiin tiputtamalla 0-5°C:ssa seokseen, jossa oli 2,3-dihydro-4-/(4-metyylifenyyli)sulfonyylioksi-imino/-2-fenyyli-4H-1-bentsopyraania (79 g) 1150 ml:ssa tolueenia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typen suojaamana 24 tuntia, suodatettiin Celite'n läpi, pestiin vedellä ja uutettiin 1-norm. HCl:lla. Yhdistetyt happamet uutteet pestiin eetterillä, haihdutettiin kiertohaihduttimessa ja jäännöstä trituroitiin asetonin kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä kiteisessä muodossa. Saanto 27,6 g; sp. 221°C (hajoten).

25 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-4-fenyyli-/1/bentsopyrano/3,4-d/imidatsoli-2-tioli

Seosta, jossa oli 3-amino-2,3-dihydro-2-fenyyli-4H-1-bentsopyran-4-oni-HCl:a (9,9 g), etikkahappoa (35 ml) ja kaliumtiosyanaattia (4,2 g), lämmitettiin kiehua 40 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen kiinteä tuote suodatettiin erilleen ja pestiin vedellä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä. Saanto 8,8 g, sp. 215-218°C (hajoten).

Esimerkki 1

35 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-/(1,1,2,2-tetrafluorietyyli)tio/-4-fenyyli-/1/bentsopyrano/3,4-d/imidatsoli
Ruostumattomasta teräksestä valmistettuun putkeen li-

lisättiin 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-4-fenyyli-/1/bentsopyrano/3,4-d/imidatsoli-2-tiolia (4,2 g), dimetyyliformamidia (240 ml) ja di-isopropyyliamiinia (1,5 g). Sen jälkeen kun putki oli huuhdeltu useaan kertaan kuivalla typellä, siihen pantiin tetrafluorietyyleeniä (1,5 g). Putkea sekoitettiin 50°C:ssa 8 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin kiertohaihduttimessa. Jäännös kietytettiin uudelleen tolueenista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä. Saanto 3,5 g; sp. 190-192°C.

Esimerkki 2

3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-/(1,1,2,2-tetrafluorietyyli)sulfonyyli/-4-fenyyli-/1/bentsopyrano/3,4-d/imidatsoli

Liuokseen, jossa oli 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-/(1,1,2,2-tetrafluorietyyli)tio/-4-fenyyli-/1/-bentsopyrano/3,4-d/imidatsolia (5,0 g) 100 ml:ssa etyyliasetaattia, lisättiin annoksittain 86,4-prosenttista m-klooriperbentsoehappoa (6,4 g). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 päivää, pestiin 10-prosenttisella natriumsulfiitilla, 10-prosenttisella natriumvetykarbonaatilla, sitten kuivattiin ja konsentroitiin kiertohaihduttimessa. Muodostunut tuote kromatografioitiin silikageelin läpi (eluenttina tolueenietyyliasetaatti 9:1), trituroitiin kuuman tolueenin kanssa, jolloin saatiin 3,7 g otsikon yhdistettä, sp. 198-201°C.

Esimerkki 3

3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-/(1,1,2,2-tetrafluorietyyli)-tio/-4-(4-fluorifenyyli)-/1/-bentsopyrano/3,4-d/-imidatsoli

Ruostumattomasta teräksestä valmistettuun putkeen lisättiin 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-4-(4-fluorifenyyli)-/1/bentsopyrano/3,4-d/imidatsoli-2-tiolia (2,9 g), dimetyyliformamidia (70 ml) ja di-isopropyyliamiinia (1,0 g). Sen jälkeen kun putki oli huuhdeltu useaan kertaan kuivalla typellä, siihen pantiin tetrafluorietyyleeniä (1,0 g). Putkea

sekoitettiin 50°C:ssa 8 tuntia. Reaktioseos kaadettiin ve-
teen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kui-
vattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kiertohaih-
duttimessa. Jäännös kromatografioitiin silikageelikolon-
5 nin läpi käyttämällä eluenttina tolueeni-etyyliasetaatia
(9:1), jolloin saatiin otsikon yhdistettä. Saanto 1,3 g;
sp. 89-92°C.

Esimerkki 4

10 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-/(trifluorimetyyli)-
 tio/-4-fenyyli-/1/-bentsopyrano/3,4-d/imidatsoli
Nestemäistä ammoniakkaa (185 ml) kondensoitiin pul-
loon, joka oli varustettu kuivajää-jäähdyttimellä ja jossa
oli 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-4-fenyyli-/1/bentsopyrano-
/3,4-d/imidatsoli-2-tiolia (6,3 g), ja lisättiin tetrahydro-
15 furaania (75 ml) homogeenisen liuoksen saamiseksi. Tämä
seos jäähdytettiin -78°C:seen ja sitä käsiteltiin trifluori-
metyylijodidin (3,2 ml) kanssa, jota lisättiin hitaasti
kaasuna. Lisäyksen päätyttyä jäähdytysauke poistettiin ja
reaktioseosta säteilytettiin 4 tuntia General Electric'in
20 275 watin alppiaurinkolampulla. Sen jälkeen ammoniakkin an-
nettiin haihtua, liuotin tislattiin kiertohaihduttimella
ja muodostunut jäännös pestiin vedellä ja trituroitiin mety-
leenikloridin kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä.
Saanto: 3,5 g; sp. 180-185°C (hajoten).

25 Esimerkki 5

 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-/(trifluorimetyyli)-
 sulfonyyli/-4-fenyyli-/1/bentsopyrano/3,4-d/imidatsoli
Liuokseen, jossa oli 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-
/(trifluorimetyyli)tio/-4-fenyyli/1/bentsopyrano/3,4-d/imi-
30 datsolia (3,3 g) etyyliasetaatissa (60 ml), lisättiin an-
noksittain 86,4-prosenttista m-klooriperbentsoehappoa
(3,6 g). Seosta lämmitettiin 60°C:ssa tunnin ajan, sekoi-
tettiin huoneen lämpötilassa yön ajan, pestiin sitten 10-
prosenttisella natriumsulfiitilla ja 10-prosenttisella nat-
35 riumvetykarbonaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesium-
sulfaatilla ja haihdutettiin kiertohaihduttimessa, jolloin

saatiin paksua öljyä, joka muuttui kiinteäksi heksaanin kanssa käsiteltäessä. Saanto: 3,5 g; sp. 155-165°C.

Esimerkki 6.

Esiasteen valmistus

- 5 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-(metyyli-4-fenyyli-1/-bentsopyrano/3,4-d/imidatsoli

Seosta, jossa ooi 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-4-fenyyli-1/-bentsopyrano/3,4-d/imidatsoli-2-tiolia (2,8 g), etanolia (50 ml) ja jodimetaania (1,56 g), lämmitettiin kiehuttaen tunnin ajan, kaadettiin jääveteen ja suodatettiin. Saatu kiinteä tuote kiteytettiin uudelleen etanoli-vesi-seoksesta. Saanto 1,6 g; sp. 135-137°C.

Esimerkki 6

- 15 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-metyylisulfonyyli)-4-fenyyli-1/-bentsopyrano/3,4-d/imidatsoli

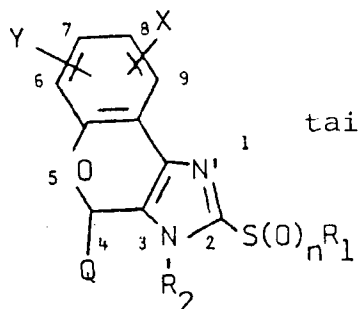
20 Liuokseen, jossa oli 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-(metyyli-4-fenyyli-1/-bentsopyrano/3,4-d/imidatsolia (4,1 g) etyyliasetaatissa (100 ml), lisättiin annoksittain 86,4-prosenttista m-klooriperbentsoehappoa (5,3 g). Tätä seosta sekoitettiin yön ajan huoneen lämpötilassa, pestiin sitten 10-prosenttisella natriumsulfiitilla ja 10-prosenttisella natriumvetykarbonaatilla, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kiertohaihduttimessa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä. Saanto: 2,0 g; sp. 135-140°C.

- 25 Esimerkkien 1-6 yhdisteet samoin kuin muut selostetuin menetelmin valmistetut yhdisteet on koottu taulukkoon I.

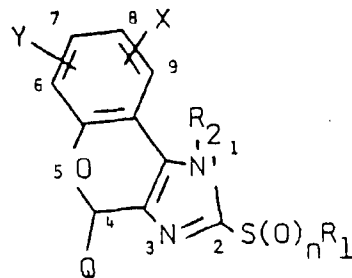
Taulukko I

5

10



tai



15

20

25

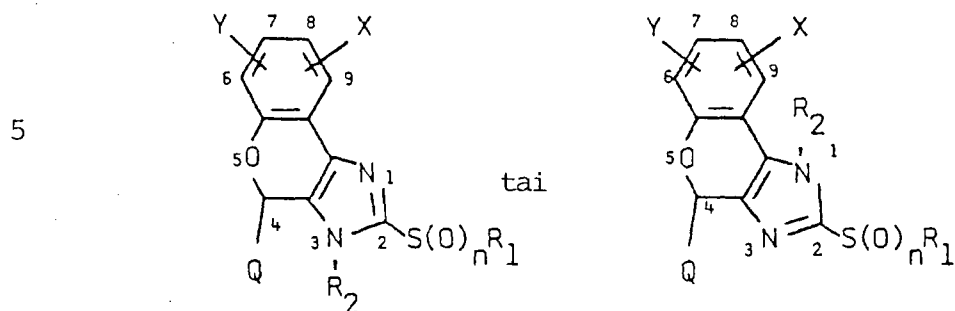
30

35

Esim.	Q	X,Y	R ₁	R ₂	n	s.p.(°C)	Saanto (%)
1	C ₆ H ₅	H	CF ₂ CHF ₂	H	0	190-192°	61
2	C ₆ H ₅	H	CF ₂ CHF ₂	H	2	198-201°	69
3	4'-FC ₆ H ₄	H	CF ₂ CHF ₂	H	0	89-92°	34
4	C ₆ H ₅	H	CF ₃	H	0	180-185°(haj.)	42
5	C ₆ H ₅	H	CF ₃	H	2	155-165°	97
6	C ₆ H ₅	H	CH ₃	H	2	135-140°	45
7	4'-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	CF ₂ CHF ₂	H	0	130-135°(haj.)	45
8	C ₆ H ₅	H	CH ₂ CH ₃	H	0	171-174°(haj.)	50
9	C ₆ H ₅	H	CH ₂ CF ₃	H	0	184-186°	61
10	C ₆ H ₅	8-CH ₃	CF ₂ CHF ₂	H	0	160-162°	13
11	C ₆ H ₅	H	CF ₂ CHF ₂	CH ₃	0	121-124°	50
12	3'-NO ₂ C ₆ H ₄	H	CF ₂ CHF ₂	H	0	138-140°	60
13	4'-CH ₃ SC ₆ H ₄	H	CF ₂ CHF ₂	H	0		
14	C ₆ H ₅	H	CF ₂ CHF ₂	COOC ₂ H ₅	0	123°	79
15	3-tienyyli	H	CF ₂ CHF ₂	H	0		
16	3'-NO ₂ C ₆ H ₄	H	CF ₂ CHF ₂	H	2	195-197°	54
17	C ₆ H ₅	8-CH ₃	CF ₂ CHF ₂	H	2	188-191°	45
18	2'-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	CF ₂ CHF ₂	H	0		
19	3'-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	CF ₂ CHF ₂	H	0	158-159.5°	71
19a	3'-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	CF ₂ CHF ₂	H	0	198.5-200°	67

Noudattamalla selostettuja menettelytapoja voidaan valmistaa seuraavia 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-4-aryyli-2-/(substituoitu)tio//1/bentsopyrano-
/3,4-d/imidatsoleja ja niiden vastaavia sulfoksideja
5 ja sulfoneja (taulukko II).

Taulukko II



	Esim.	Q	X, Y	n	R ₁	R ₂
	20	3'-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	2	CF ₃	H
	21	4'-CH ₃ OC ₆ H ₄	7-CH ₃ O	0	CF ₃	H
	22	4'-FC ₆ H ₄	7-CH ₃ O	2	CF ₂ CHF ₂	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
15	23	3-pyridylyli	H	0	CF ₃	H
	24	2-tienyyli	H	0	CF ₂ CHF ₂	H
	25	4'-CH ₃ OC ₆ H ₄	7-F	2	CF ₃	H
	26	4'-FC ₆ H ₄	7-C ₂ H ₅ O	0	CF ₂ CHF ₂	H
20	27	4'-CH ₃ C ₆ H ₄	7,8-dimetoksi	0	CF ₃	-COC ₆ H ₅
	28	4'-CH ₃ SO ₂ C ₆ H ₄	H	0	CF ₂ CHF ₂	-SO ₂ C ₆ H ₅
	29	3'-ClC ₆ H ₄	7-Cl	0	CF ₂ CF ₃	2-tetrahydropyranyyli
	30	3'-ClC ₆ H ₄	H	0	CF ₂ CH ₂ F	2-tetrahydrofuranyyli
	31	C ₆ H ₅	6-CH ₃	0	CHF ₂	H
25	32	4'-FC ₆ H ₄	H	2	CF ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
	33	C ₆ H ₅	7-(CH ₃) ₂ N	0	CH ₂ CHF ₂	H
	34	4'-NO ₂ C ₆ H ₄	H	0	CF ₃	H
	35	C ₆ H ₅	H	0	CF ₂ CHF ₂	-C(O)CH ₃
	36	C ₆ H ₅	H	0	CH ₂ CHF ₂	-COOCH ₃
30	37	C ₆ H ₅	H	2	CH ₂ CH ₃	H
	38	C ₆ H ₅	H	1	CF ₃	H
	39	C ₆ H ₅	H	0	CF ₃	CH(CH ₃)OC ₂ H ₅
	40	4'-BrC ₆ H ₄	H	2	CF ₃	H
	41	C ₆ H ₅	7-CH ₃ CH ₂	0	CF ₃	H
35	42	4'--(CH ₃ CH ₂) ₂ NC ₆ H ₄	H	0	CF ₂ CHF ₂	H

Taulukko II (jatkoa)

	Esim.	<u>Q</u>	<u>X,Y</u>	<u>n</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
5	43	C ₆ H ₅	7-CH ₃ S	0	CF ₂ CHF ₂	H
	44	C ₆ H ₅	H	0	CF ₂ CHBrF	H
	45	C ₆ H ₅	H	0	CF ₂ CHClF	H
	46	C ₆ H ₅	H	2	CF ₃	CH ₃
10	47	C ₆ H ₅	H	2	CF ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃
	48	C ₆ H ₅	H	0	CF ₃	COOCH ₂ C ₆ H ₅
	49	C ₆ H ₅	H	0	CF ₃	COO(CH ₂) ₃ CH ₃
	50	C ₆ H ₅	H	0	CF ₃	CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅
	51	C ₆ H ₅	H	0	CF ₃	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
15	52	C ₆ H ₅	H	0	CF ₃	CH ₂ OCOCH ₃
	53	C ₆ H ₅	H	0	CF ₃	CO(CH ₂) ₃ CH ₃
	54	C ₆ H ₅	H	0	CF ₃	COCH ₂ C ₆ H ₅
	55	C ₆ H ₅	H	0	CF ₃	CH ₂ OCOCH ₂ C ₆ H ₅
	56	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	H	2	CF ₃	H
20	57	4-C ₂ H ₅ SC ₆ H ₄	H	0	CF ₃	H
	58	C ₆ H ₅	7-Br	0	CF ₂ CHF ₂	H
	59	C ₆ H ₅	8-NO ₂	0	CF ₂ CHF ₂	H
	60	C ₆ H ₅	9-CH ₃ S	0	CF ₂ CHF ₂	H
	61	C ₆ H ₅	H	0	CF ₂ CHF ₂	COC ₆ H ₄ -(4-F)
25	62	C ₆ H ₅	H	0	CF ₂ CHF ₂	COC ₆ H ₄ -(4-CH ₃)
	63	C ₆ H ₅	H	0	CF ₂ CHF ₂	COC ₆ H ₄ -(4-n-C ₄ H ₉ O)

Väliyhdisteiden valmistus (Q = H)6,7-dikloori-2,3-dihydro-4-(hydroksi-imino)-4H-1-bentsopyraani

Seosta, jossa oli 6,7-dikloori-2,3-dihydro-4H-1-bentsopyran-4-onia (59,7 g), metanolia (750 ml), vettä (75 ml), kaliumkarbonaattia (76 g) hydroksyyliamiini-HCl:a (76,4 g), lämmitettiin kiehua 4 tuntia, kaadettiin sitten jääveteen; 6,7-dikloori-2,3-dihydro-4H-1-bentsopyran-4-oni suodatettiin erilleen, pestiin vedellä, pienellä tilavuusmäärällä eetteriä, ja sitten kuivattiin ilmassa. Saanto: 62,7 g; sp. 192-193°C.

6,7-dikloori-2,3-dihydro-4-(4-metyylifenyyli)sulfonyylioksi-imino/-4H-1-bentsopyraani

Liuos, jossa oli p-tolueenisulfonyylikloridia (103 g) 125 ml:ssa pyridiiniä, lisättiin tiputtamalla 5-10°C:ssa seokseen, jossa oli 6,7-dikloori-2,3-dihydro-4-(hydroksi-imino)-4H-1-bentsopyraania (62,5 g) 250 ml:ssa pyridiiniä. Reaktioseosta sekoitettiin sitten 20 tuntia huoneen lämpötilassa, kaadettiin jääveteen otsikon yhdisteen erottamiseksi, joka suodatettiin erilleen, pestiin useaan kertaan vedellä, sitten kerran eetterillä, ja kuivattiin lopuksi ilmassa. Saanto: 101,8 g; sp. 180-184°C.

3-amino-6,7-dikloori-2,3-dihydro-4H-1-bentsopyran-4-oni-hydrokloridi

Liuos, jossa oli natriumetylaattia etanolissa (saatu 6,5 grammasta natriumia ja 350 ml:sta etanolia), lisättiin tiputtamalla 0-5°C:ssa seokseen, jossa oli 6,7-dikloori-2,3-dihydro-4-(tosyylioksi-imino)-4H-1-bentsopyraania (100,5 g) litrassa tolueenia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typen suojaamana 24 tuntia, suodatettiin Celite'n läpi, pestiin vedellä, uutettiin 1-normaalisella HCl:lla. Yhdistetyt happamet uutteen haihdutettiin kiertohaihduttimessa ja jäännöstä trituroitiin asetonin kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä kiteisessä muodossa. Huomautus: jonkin verran tuotetta erottui uutettaessa HCl:n vesiliuoksella.

7,8-dikloori-3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-/1/bentsopyrano/3,4-d/imidatsoli-2-tioli

Seosta, jossa oli 3-amino-6,7-dikloori-2,3-dihydro-4H-1-bentsopyran-4-oni-HCl:a (10,2 g), etikkahappoa (80 ml),
 5 kaliumtiosyanaattia (4,3 g), lämmitettiin kiehua 20 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen kiinteä tuote suodatettiin erilleen ja pestiin vedellä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä. Saanto 8 g; sp. $>300^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 64

10 7,8-dikloori-3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-/(1,1,2,2-tetrafluorietyyli)tio/-/1/bentsopyrano-/3,4-d/imidatsoli

Ruostumattomasta teräksestä valmistettuun putkeen lisättiin 7,8-dikloori-3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-/1/-
 15 bentsopyrano/3,4-d/imidatsoli-2-tiolia (11,4 g, 0,042 moolia), dimetyyliformamidia (240 ml) ja di-isopropyylimiinia (4,2 g). Sen jälkeen kun putki oli huuhdeltu useaan kertaan kuivalla tyypellä, siihen pantiin tetrafluorietyyleeniä (4,2 g, 0,042 moolia). Putkea sekoitettiin 50°C :ssa 8 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kiertohaihduttimessa. Jäännöstä trituroitiin kuuman tolueenin kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä; sp. $210-212^{\circ}\text{C}$ (hajoten).

25 Esimerkki 65

7,8-dikloori-3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-/(1,1,2,2-tetrafluorietyyli)sulfonyyli/-/1/-bentsopyrano-/3,4-d/imidatsoli

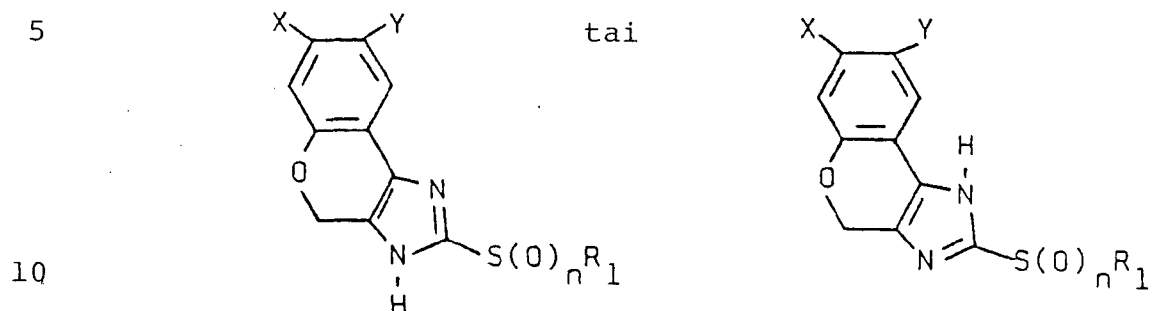
Liuokseen, jossa oli 7,8-dikloori-3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-/(1,1,2,2-tetrafluorietyyli)tio/-/1/-bentsopyrano-/3,4-d/imidatsolia (3,2 g, 0,01 moolia) etyyliasetaatissa (30 ml), lisättiin annoksittain 86,4-prosenttista m-klooriperbentsoehappoa (4,5 g, 0,025 moolia). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tunnin ajan, minkä jälkeen pestiin
 35 10-prosenttisellä natriumvetykarbonaatilla. Orgaaninen faasi kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin tislattiin pois.

Saatu tuote puhdistettiin kromatografioimalla käyttämällä silikageelikolonnia ja eluenttina tolueeni-etyyliasetaatitseosta (1:2). Saanto: 2,2 g; sp. 218-219°C (hajoten).

Esimerkki 66

- 5 7,8-dikloori-3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-/(tri-
fluorimetyyli)-tio-/1/bentsopyrano/3,4-d/imidatsoli
- Nestemäistä ammoniakkia (125 ml) kondensoitiin pulloon, jossa oli 7,8-dikloori-3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-/1/bentsopyrano/3,4-d/imidatsoli-2-tiolia (4 g, 0,015 moollia), ja lisättiin tetrahydrofuraania (50 ml) homogeenisen liuoksen saamiseksi. Tämä seos jäähdytettiin -78°C:seen ja sitä käsiteltiin trifluorimetyylijodidin (2,5 ml) kanssa, jota lisättiin hitaasti kaasun muodossa. Lisäyksen päätyttyä jäähdytyshaude poistettiin ja reaktioseosta säteilytettiin 4 tuntia General Electric'in 275 watin alppiaurinkolampulla. Ammoniakin annettiin sitten haihtua pois, liuotin tislattiin kiertohaihduttimessa ja saatu jäännös pestiin vedellä ja kiteytettiin uudelleen tolueenista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä; sp. 212-216°C (hajoten).
- 20 Muita 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-/(substituoitu)-tio-/1/-bentsopyrano/3,4-d/imidatsoleja ja niiden vastavia sulfoneja, joita on valmistettu esimerkeissä 64, 65 ja 66 selostetuin menetelmin, on esitetty taulukossa III.

Taulukko III

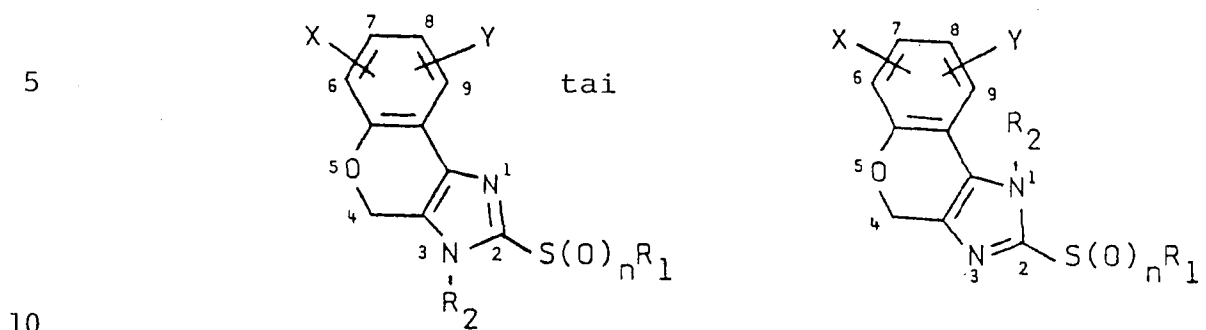


	Esim.	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R₁</u>	<u>n</u>	sp. (°C)	Saanto (%)
15	64	Cl	Cl	CF ₂ CHF ₂	0	210-212°	62
	65	Cl	Cl	CF ₂ CHF ₂	2	218-219°	58
	66	Cl	Cl	CF ₃	0	212-216°	37
	67	H	Cl	CF ₂ CHF ₂	0	192.5-193.5°	36
20	68	F	H	CF ₂ CHF ₂	0	170-173°	42
	69	F	H	CF ₂ CHF ₂	2	151-153°	20

25

Noudattamalla selostettuja menettelytapoja voidaan valmistaa seuraavia 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-/(substituoitu)tio/-/1/-bentsopyrano/3,4-d/imidatsoleja ja niiden vastaavia sulfoksideja ja sulfoneja.

Taulukko IV



Esim.	<u>X, Y</u>	<u>n</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
70	7,8- dikloori	1	CF ₂ CHF ₂	H
15 71	7-NO ₂	0	CF ₂ CHF ₂	H
72	7-SCH ₃	0	CF ₃	H
73	7,8- dimetoksi	0	CF ₂ CHF ₂	2-tetrahydrofuranyyli
74	6,9- dikloori	0	CF ₂ CHF ₂	COOC ₂ H ₅
75	6,8- dikloori	0	CF ₂ CHF ₂	CO-CH ₃
20 76	6-Br	2	CF ₂ CHF ₂	H
77	6,7- dikloori	0	CHF ₂	2-tetrahydropyranyyli
78	7-N(CH ₃) ₂	0	CH ₃	H
79	7-N(C ₂ H ₅) ₂	0	CF ₂ CHF ₂	H
80	7-OC ₂ H ₅	2	CF ₂ CHF ₂	H
25 81	6-Cl, 9-CH ₃	0	CF ₃	H
82	7-CH ₃	2	C ₂ H ₅	H
83	7,8- dikloori	2	CF ₂ CHF ₂	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
84	7-SO ₂ CH ₃	0	CF ₂ CHF ₂	SO ₂ C ₆ H ₅ -
85	7,8- dikloori	0	CF ₂ CHF ₂	-COC ₆ H ₅
30 86	7,8- dikloori	0	CH ₂ CF ₃	H
87	7,8- dikloori	0	CF ₂ CH ₂ F	H

Annostusmuodot:

Tämän keksinnön tulehduksenvastaisia ja/tai kivuntunnetta turruttavia aineita voidaan antaa tulehduksen hoitamiseksi ja/tai kivuntunteen lievittämiseksi millä tahansa tavoilla, jotka saattavat aktiivisen aineen kosketuksiin aineen tarkoitetun vaikutuskohdan kanssa nisäkkään kehossa. Niitä voidaan antaa pelkkinä, mutta yleensä niitä annetaan farmaseuttisen kantajan yhteydessä, joka on valittu antotien ja normaalin farmaseuttisen käytännön perusteella.

10 Annettava annostus vaihtelee, tietenkin, riippuen tunnetuista tekijöistä kuten tietyn aineen farmakodynaamisista ominaisuuksista, ja sen antotavasta ja antotiestä; saajan iästä, terveydentilasta ja painosta; oireiden luonteesta ja määrästä, rinnakkaisen hoidon laadusta, käsittelytiheydestä, ja halutusta vaikutuksesta. Tavallisesti aktiivisen aineen päivittäinen annostus voi olla noin 0,1-100 milligrammaa kehon painon kiloa kohden. Tavallisesti 0,5-50, ja lähinnä 1-25 milligrammaa kiloa ja päivää kohden annettuna jaettuina annoksina 1-6 kertaa päivässä tai hitaasti vapautuvassa muodossa riittää haluttujen tulosten saavuttamiseen.

Annostusmuodot (seokset), jotka soveltuvat sisäisesti annettaviksi, sisältävät noin 1 milligrammaa - noin 500 milligrammaa aktiivista aineosaa annosyksikköä kohden. Näissä farmaseuttisissa seoksissa aktiivista aineosaa on tavallisesti läsnä noin 0,5-95 paino-% seoksen kokonaispainosta laskien.

Aktiivista aineosaa voidaan antaa suun kautta kiinteinä annosmuotoina, kuten kapseleina, tabletteina, ja jauheina, tai nestemäisinä annosmuotoina kuten eliksiireinä, siirappeina, ja suspensioina; sitä voidaan antaa suun kautta kiinteinä annosmuotoina, kuten kapseleina, tabletteina, ja jauheina, tai nestemäisinä annosmuotoina kuten eliksiireinä, siirappeina, ja suspensioina; sitä voidaan antaa myös parenteraalisesti steriileinä nestemäisinä annostusmuotoina. Gelatiinikapselit sisältävät aktiivista aineosaa ja jauhe-
35 maisia kantajia, kuten laktoosia, ruokosokeria, mannitolia, tärkkelystä, selluloosajohdannaisia, magnesiumstearaattia,

steariinihappoa, ja näiden kaltaisia aineita. Samanlaisia laimentimia voidaan käyttää puristettujen tablettien valmistamiseen. Sekä tabletit että kapselit voidaan muokata hidastetusti vapautuviksi tuotteiksi, jolloin lääkeainetta
 5 saadaan vapautumaan jatkuvasti tuntien ajan. Puristetut tabletit voivat olla sokeripinnoitteisia tai kalvopinnoitteisia minkä tahansa epämiellyttävän maun peittämiseksi ja tabletin suojaamiseksi ilmakehän vaikutuksilta, tai suolipinnoitteisia jotta ne saadaan hajaantumaan selektiivisesti ma-
 10 ha-suoliseudussa.

Suun kautta annettavat nestemäiset annostusmuodot voivat sisältää väri- ja makuaineita potilaan hyväksymisen lisäämiseksi.

Parenteraalisten liuosten sopivia kantajia ovat yleensä vesi, sopiva öljy, suolaliuos, dekstroosin (glukoosin) vesiliuos, ja näitä lähellä olevat sokeriliuokset ja glykolit kuten propyleeniglykoli tai polyetyleeniglykolit. Parenteraaliseen antoon tarkoitettut liuokset sisältävät lähinnä aktiivisen aineen vesiliukoista suolaa, sopivia stabilointi-
 20 aineita ja tarvittaessa puskureita. Sopivia stabiloivia aineita ovat antioksidantit kuten natriumvetysulfiitti, natriumsulfiitti, tai askorbiinihappo joko yksinään tai yhdistelminä. Tarkoitukseen käytetään myös sitruunahappoa ja sen suoloja ja natrium-EDTA:ta. Parenteraaliset liuokset voivat
 25 lisäksi sisältää suoja-aineita kuten bentsalkoniumkloridia, metyyli- tai propyyli-parabeenia, ja klooributanolia.

Sopivia farmaseuttisia kantajia on selostettu julkaisussa Remington's Pharmaceutical Sciences, E.W. Martin, tämän alan yleisessä hakuteoksessa.

30 Käyttökelpoisia farmaseuttisia annostusmuotoja, jotka on tarkoitettu tämän keksinnön yhdisteiden antamiseksi, voidaan kuvata seuraavasti:

Kapselit

Suuria kapseli-yksikkö-määriä valmistetaan täyttämällä
 35 normaaleihin kaksiosaisiin koviin gelatiinikapseleihin hunkin 75 milligrammaa jauhemaista aktiivista aineosaa, 150

milligrammaa laktoosia, 24 milligrammaa talkkia, ja 6 milligrammaa magnesiumstearaattia.

Pehmeät gelatiinikapselit

Valmistetaan seos, jossa on aktiivista aineosaa soijapapuöljyssä ja ruiskutetaan tarkan paineilmapumpun avulla gelatiinin joukkoon pehmeiden gelatiinikapselien muodos-
tamiseksi, jotka sisältävät 75 milligrammaa aktiivista aineosaa. Kapselit pestään petrolieetterillä ja kuivataan.

Tabletit

10 Suuria tablettimääriä valmistetaan tavanomaisin menetelmin siten, että annostusyksikössä on 75 milligrammaa aktiivista aineosaa, 6 milligrammaa magnesiumstearaattia, 70 milligrammaa mikrokiteistä selluloosaa, 11 milligrammaa mais-
sitärkkelystä ja 200 milligrammaa laktoosia. Maun parantami-
15 seksi tai absorption hidastamiseksi voidaan käyttää sopivia pinnoitteita.

Ruiskutettava seos

Ruiskeena annettavaksi soveltuvaa seosta valmistetaan sekoittamalla 1,5 paino-% aktiivista aineosaa 10 tilavuusprosenttiin propyleeniglykolia ja vettä. Liuos steriloidaan yleisesti käytettävien menetelmin.

Suspensio

Suun kautta annettavaksi tarkoitettua vesisuspensiota valmistetaan siten, että kukin 5 milligrammaa natriumbentso-
25 aattia, 1,0 grammaa sorbitoliliuosta, USP, ja 0,025 millilitraa vanilliinia.

Ruiskeseos

Ruiskeena annettavaksi soveltuvaa parenteraalista seosta valmistetaan liuottamalla 1 paino-% aktiivista aine-
30 osaa natriumkloridi-injektioseos USP XX:een ja säätämällä liuoksen pH välille 6-7. Liuos steriloidaan yleisesti käytettävien menetelmin.

Käyttökelpoisuus

Tämän sarjan yhdisteiden ja standardilääkkeiden tuleh-
35 duksenvastaisten aktiivisuuksien osoittamiseksi ja vertailemiseksi käytettiin koetta, joka perustui standardin mukaiseen

niveltulehdus-malliin, joka on hyvässä korrelaatio-suhteessa tehokkuuteen ihmisessä. Mallina on rottiin apuaineella indusoitu niveltulehdus. Artikkelissa Federation Proceedings, Vol. 32, nro 2, 1973 "Models Used for the Study and Therapy of Rheumatoid Arthritis"- Symposium of the American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics - mainitaan täsmällisesti: "Rotan moniniveltulehdusta, joka on aiheutettu ruiskuttamalla nahan sisäisesti Mycobacterium tuberculosis-mineraaliöljy (apuaine) suspensiota, on käytetty laajalti lääkeaineiden valitsemiseksi, joita on mahdollista käyttää nivelreuman yhteydessä".

Rottiin apuaineella aiheutettu niveltulehdus

Charles River Lewis-urosrottien (130-150 grammaa) oikdan takakäpälän jalkapohjan alueeseen injektoidaan nahanalaisesti 0,1 ml apuainetta (Difco lämpökäsiteltyä, kylmäkuivattua Mycobacterium butyricum'ia suspendoituna mineraaliöljyyn 5 mg/ml). 20:een niveltulehduksettomaan kontrollieläimeen injektoidaan mineraaliöljyä. Eläimiä pidetään näin 2 viikkoa niveltulehduksen kehittymisen mahdollistamiseksi. Mitataan käpälän tilavuudet (injektoimaton vasen takakäpälä) ja apuaineella injektoidut rotat valitaan ja jaetaan käsittelyryhmiin, joissa on 10 yhtä vaikeasti sairastunutta eläintä. Niveltulehduksettomat kontrollirotat jaetaan kahteen 10 eläimen ryhmään. Rotille annetaan suun kautta annettavina annoksina yhdistettä tai PVA-akaasiaa (polyvinyylialkoholia 1 %, akaasia-hartsia, USP 5 %, metyyliiparabeenia 0,5 %) (10 ml/kg) letkuruokintana sinä päivänä ja kuutena seuraavana päivänä. Päivän kuluttua viimeisestä annosta mitataan käpälän tilavuudet (injektoimaton vasen takakäpälä) käyttämällä laitetta Ugo Basile Volume Differential Meter Model 7101.

35	Niveltulehdus-kontrolli käpälän tilavuus, keski- arvo (ml) -	Käsittelyryhmä käpälän tilavuus, keski- arvo (ml) x 100 =
	Niveltulehdus-kontrolli käpälän tilavuus, keski- arvo (ml) -	Niveltulehdukseton kontrolli käpälän tila- vuus, keskiarvo (ml)

Pienentymis-% kontrollin käpälän tilavuuden keskiarvosta laskien.

Pienentymisprosentin annoksesta riippuvat regressio-
viivat piirretään puoli-logaritmipaperille visuaalisesti ja
5 ED50 % -pienentyminen kontrolli-käpälätilavuudesta määri-
tetään tarkastamalla. Arvot eräiden tämän keksinnön yhdis-
teiden osalta on koottu taulukkoon V.

Tämän sarjan yhdisteitä verrattiin myös indometasii-
niin, fenyylibutatsoniin, ibuprofeeniin, ja aspiriiniin.

10 Fenyylikinoni-vääntelehtimiskoe

Standardin mukaisena menetelmänä tämän sarjan yhdis-
teiden kivuntunnetta turruttavan aktiivisuuden osoittamiseksi ja vertailemiseksi, joka menetelmä on hyvässä korrelaati-
tiosuhteessa tehokkuuteen ihmisessä, on standardin mukainen
15 fenyylikinoni-vääntelehtimiskoe, jota on modifioiti Siegmund'in ym.:n mukaisesti, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95,
729 (1957). Koeyhdistettä, joka oli syspendoituna 1 %:ssa metyyli-
selloosassa, annettiin suun kautta paastonneille
(17-21 tuntia) valkoisille naarashiirille, 5-20 eläintä/kak-
20 soissokeakoe. Fenyylikinonin vesiliuosta (0,01 % fenyyli-p-
bentsokinonia), 0,20 ml/hiiri, ruiskutettiin vatsaontelon
sisäisesti 6 minuuttia ennen tarkkailun aloittamista. Sopi-
van ajan kuluttua koeyhdisteen suun kautta tapahtuneen anta-
misen jälkeen hiiriä tarkkailtiin 10 minuutin ajan tyypillisten
25 venyttely- tai vääntelehtimisoireiden havaitsemiseksi,
jotka ilmentävät fenyylikinonin aiheuttamaa kipua. Tehoava
kivuntunnetta turruttava annos 50 %:lla hiiristä (ED₅₀)
laskettiin liike-keskiarvo-menetelmällä, Thompson, W.R.,
Bact.Rev., 11, 115-145 (1947); monien yhdisteiden osalta
30 määritettiin huippuaktiivisuus-aika. Arvot eräiden yhdis-
teiden osalta on koottu taulukkoon V eräiden kivuntunnetta
turruttavien - tulehdustenvastaisten standardilääkkeiden
antamien arvojen kera.

Taulukko V

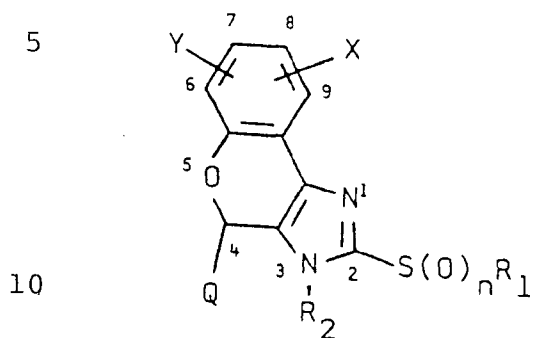
		Biologinen aktiivisuus	Fenyylikinoni- vääntelehtiminen
	Esimerkki	Apuaine-niveltulehdus ED ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ (mg/kg)
5	1	3.4	1.3
	2	1.3	0.19
	3	4.0	0.79
	4	31% at 9 ^(a)	0.58
	5	0.8	0.16
10	6	34% at 27 ^(a)	78
	7		<4.
	8	18% at 20 ^(a)	
	9	30% at 20 ^(a)	
	10		
15	11		
	12		
	13		
	14		
	15		
20	16		
	17		
	18		
	19		
	20		
25	64	8.2	-
	65	3.1	-
	67	>9 (30%) ^(a)	-
	68	50	-
	69	>9 (22%) ^(a)	-
30	Indometasiini	0.3	0.35
	Fenyylibutatsoni	10	80
	Ibuprofeeni	100	10
	Aspiriini	305	135

35 a) Kämpälän tilavuuden pienentyminen mainitulla annoksella.

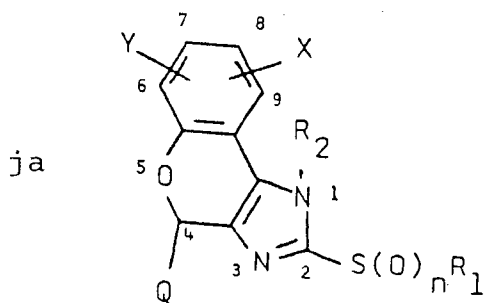
Termillä "sisältäen pääasiallisesti" tämän paljastuksen yhteydessä tarkoitetaan sen tavanomaista merkitystä: nimittäin, että koko spesifioitu aineisto ja olosuhteet ovat hyvin merkittäviä toteutettaessa keksintöä käytännössä, sulkematta kuitenkaan pois spesifioimattomia aineita ja olosuhteita sikäli kun ne eivät estä toteuttamasta keksinnön tarjoamia etuja.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen, jonka kaava on:



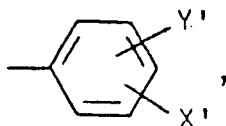
(Ia)



(Ib)

joissa Q on H,

15



pyridyyli tai tienyyli;

n on 0, 1 tai 2;

R₁ on alkyyli, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia, tai mono- tai
20 polyhalogeenaialkyyli, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia;

R₂ on H, C₁-C₆-alkyyli kun Q on muu kuin H, -CHOR₄,
R₃

2-tetrahydropyranyyli, 2-tetrahydrofuranyyli, 4-nitrobents-
yyli, -COOR₅, -COR₅, -COAr tai -SO₂Ar, joissa R₃ on H tai
25 metyyli;

R₄ on alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia, bentsyyli, -CH₂CH₂-
OCH₃ tai -COR₅;

R₅ on alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai bentsyyli,

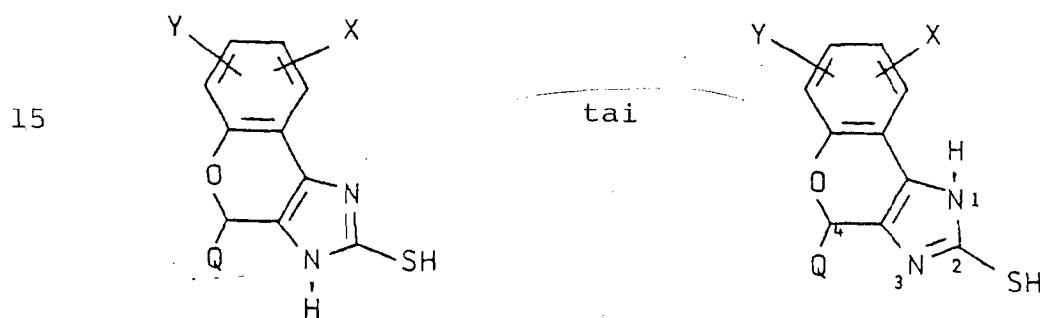
Ar on



30

joissa Z on H, F, Cl, Br, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia,
alkoksi, jossa on 1-4 hiiliatomia tai nitro; edellyttäen,
että kun R₂ on 4-nitrobentsyyli, n on 2 ja kun R₂ on -COOR₅,
-COR₅, -COAr tai -SO₂Ar, n on 0; X, Y, X' ja Y' ovat toisis-
35 taan riippumatta H, F, Cl, Br, NO₂, alkoksi, jossa on 1 tai

2 hiiliatomia, $-N(C_{1-2}\text{-alkyyli})_2$, alkyyli, jossa on 1 tai
 2 hiiliatomia, $-S(O)_m C_{1-2}\text{-alkyyli}$, jossa m on 0, 1 tai 2;
 edellyttäen, että kun Q on muu kuin H ja X, Y, X' tai Y'
 on kukin H ja R_1 on CH_3 , silloin n ei voi olla 0; edel-
 5 lyttäen edelleen, että kun Q on H, silloin ainakin toi-
 nen vastineista X ja Y on muu kuin H; tai sen farmaseutti-
 sesti sopivan happoadditiosuolan kun n on 0 tai kun X, Y, X'
 tai Y' on $-N(C_{1-2}\text{-alkyyli})_2$ tai kun Q on pyridyyli; tai
 sen farmaseuttisesti sopivan metallisuolan kun n on 1 tai 2
 10 ja $R_2 = H$, valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että
 a) yhdiste, jonka kaava on:

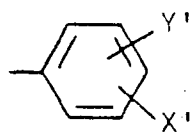


20 joissa Q, X ja Y ovat edellä määritellyjä, saatetaan koske-
 tuksiin alkylointiaineen kanssa, joka on R_1 -ryhmän liittä-
 miseen soveltuva, ja

25 b) valinnaisesti muodostunut yhdiste saatetaan koske-
 tuksiin hapettimen kanssa; ja

c) valinnaisesti vaiheessa (a) tai vaiheessa (b) saa-
 tu yhdiste saatetaan kosketuksiin alkylointi-, asylointi-
 tai sulfonylointi-aineen kanssa, joka soveltuu R_2 -ryhmän
 liittämiseen, joka on muu kuin H.

30 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa
 Q on:



35 R_1 on alkyyli, jossa on 1 tai 2 hiiltä tai mono- tai poly-

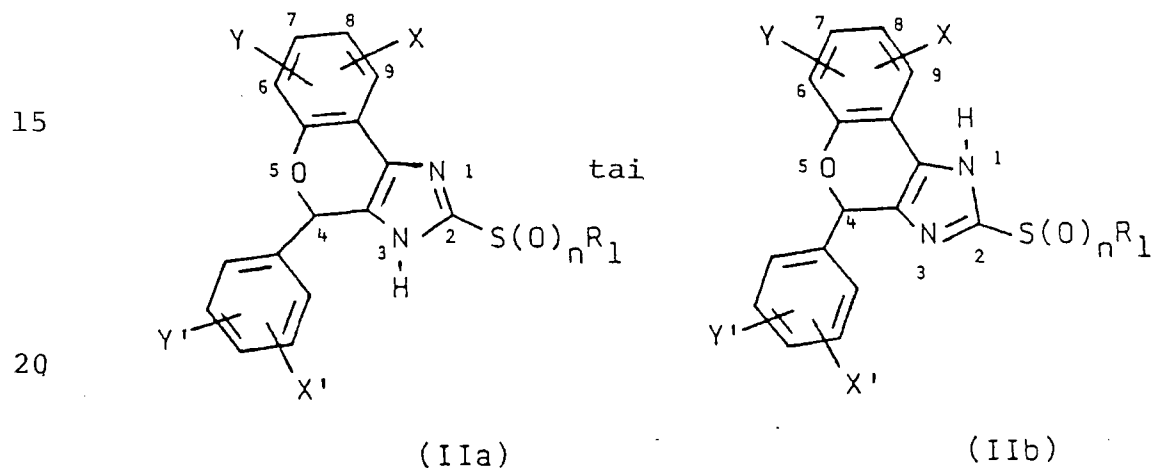
fluorialkyyli, jossa on 1 tai 2 hiiltä ja R_2 on H.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, jossa n on 0 tai 2.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, jossa R_1 on $-\text{CF}_3$ tai $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, jossa X, Y, X' ja Y' on kukin toisistaan riippumatta H, F, Cl, $-\text{OCH}_3$ tai $-\text{NO}_2$.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on:



joissa n on 0 tai 2;

25 R_1 on $-\text{CF}_3$ tai $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$; ja X, Y, X' ja Y' on kukin toisistaan riippumatta H, F, Cl, $-\text{OCH}_3$ tai $-\text{NO}_2$.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, jossa X, Y, X' ja Y' on kukin H.

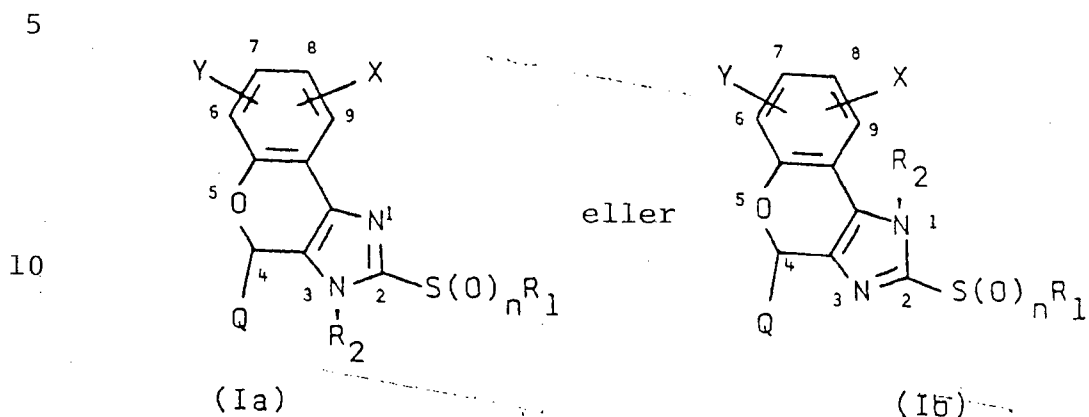
30 8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, jolla valmistetaan 3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-/(1,1,2,2-tetrafluorietyyli)tio/-4-fenyyli-/1/-bentsopyrano/3,4-d/imidatsolia,
3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-/(1,1,2,2-tetrafluorietyyli)sulfonyyli/-4-fenyyli-/1/-bentsopyrano/3,4-d/imidatsolia,

35

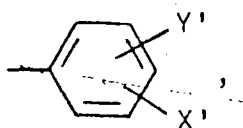
3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-/(trifluorimetyyli)tio/-
4-fenyyli-/1/-bentsopyrano/3,4-d/imidatsolia tai
3,4-dihydro(tai 1,4-dihydro)-2-/(trifluorimetyyli)sulfo-
nyyli/-4-fenyyli-/1/-bentsopyrano/3,4-d/imidatsolia.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln:



15 vari Q är H,



pyridyl eller tienyl;

n är 0, 1 eller 2;

20 R_1 är alkyl med 1 eller 2 kolatomer, eller mono- eller polyhaloalkyl med 1 eller 2 kolatomer;

R_2 är H, C_1-C_6 -alkyl då Q är annat än H, $-CHOR_4$
 R_3

2-tetrahydropyranyl, 2-tetrahydrofuranyl, 4-nitrobensyl, $-COOR_5$, $-COR_5$, $-COAr$ eller $-SO_2Ar$,

25 vari R_3 är H eller metyl;

R_4 är alkyl med 1-3 kolatomer, bensyl, $-CH_2CH_2OCH_3$ eller $-COR_5$;

R_5 är alkyl med 1-4 kolatomer, eller bensyl;

30 Ar är

vari Z är H, F, Cl, Br, alkyl med 1-4 kolatomer, alkoxi med 1-4 kolatomer eller nitro;

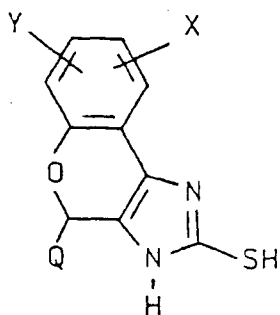
med villkor att då R_2 är 4-nitrobensyl, n är 2 och då R_2

35 är $-COOR_5$, $-COR_5$, $-COAr$ eller $-SO_2Ar$ är n lika med 0;

X, Y, X' och Y' är oberoende av varandra H, F, Cl, Br, NO₂, alkoxi med 1 eller 2 kolatomer, -N(C₁₋₂-alkyl)₂, alkyl med 1 eller 2 kolatomer, -S(O)_mC₁₋₂-alkyl, vari m är 0, 1 eller 2; med villkor att då Q är annat än H och
 5 X, Y, X' eller Y' är H och R₁ är CH₃, kan n ej vara 0; och med ytterligare villkor att då Q är H, då måste åtminstone någondera av X och Y vara annat än H; eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav då n är 0 eller då X, Y, X' eller Y' är -N(C₁₋₂-alkyl)₂ eller då Q
 10 är pyridyl; eller ett farmaceutiskt godtagbart metallsalt därav då n är 1 eller 2 och R₂ = H, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar

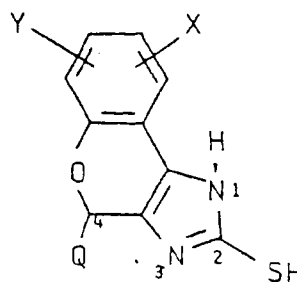
a) kontaktande av en förening med formeln:

15



20

eller



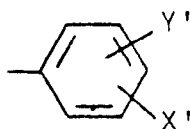
vari Q, X och Y är som ovan definierats, med ett alkyleringsmedel som lämpar sig att införa en R₁-grupp, och

25 b) eventuellt kontaktande av den resulterande föreningen med ett oxidationsmedel; och

c) eventuellt kontaktande av en förening från steg (a) eller steg (b) med ett alkylerande, acylerande eller sulfonylerande medel som lämpar sig att införa en R₂-grupp
 30 annan än H.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att Q är

35



R₁ är alkyl med 1 eller 2 kolatomer eller mono- eller polyfluoralkyl med 1 eller 2 kolatomer och R₂ är H.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att n är 0 eller 2.

5 4. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R_1 är $-CF_3$ eller $-CF_2CF_2H$.

5. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X, Y, X' och Y' oberoende av
varandra är H, F, Cl, -OCH₃ eller -NO₂.

10 6. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställ-
ning av en förening med formeln

