



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 29 183 T2** 2004.10.07

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 888 323 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 29 183.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/01314**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 904 019.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/028147**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.01.1997**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **07.08.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.01.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **19.05.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **07.10.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 307/79**

C07D 405/06, A61K 31/34, A61K 31/40

(30) Unionspriorität:

595337 01.02.1996 US

(73) Patentinhaber:

Vanderbilt University, Nashville, Tenn., US

(74) Vertreter:

**Grünecker, Kinkeldey, Stockmair &
Schwanhäusser, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**WU, Ichih, Laurence, Yardley, US; JANUSZ,
Michael, John, West Chester, US**

(54) Bezeichnung: **ALS ENTZÜNDUNGSHEMMENDE MITTEL NÜTZLICHE DIHYDROBENZOFURANE UND VER-
WANDTE VERBINDUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

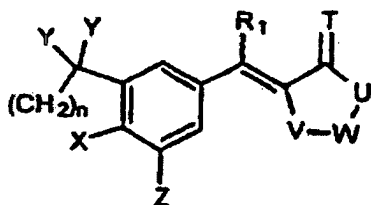
Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel, insbesondere auf substituiertes Dihydrobenzofuran und verwandte Verbindungen.

[0002] Es wurde festgestellt, dass bestimmte Dihydrobenzofuranverbindungen und andere mit ihnen strukturell verwandte Verbindungen signifikante krankheitsbeeinflussende Aktivitäten aufweisen. Solche Verbindungen, Verfahren zum Herstellen dieser Verbindungen und Verwendungen für diese Verbindungen sind in den folgenden Literaturstellen offenbart: US-Patent Nr. 4,670,457, erteilt an Doria, Romeo & Corho am 2. Juni 1987; US-Patent Nr. 4,849,428, erteilt an Dobson, Loomans, Matthews & Miller am 18. Juli 1989; japanische Patentveröffentlichung Nr. 53-005178 von Yoshitomi Pharm. Ind. KK, veröffentlicht am 1. Januar 1978; Hammond, M. L., I. E. Kopka, R. A. Zambias, C. G. Caldwell, J. Boger, F. Baker, T. Bach, S. Luell & D. E. MacIntyre, "2,3-Dihydro-5-benzofuranols as Antioxidant-Based Inhibitors of Leukotriene Biosynthesis", J. Med. Chem., Band 32 (1989), Seiten 1006–1020; Ortiz de Montellano, P. R & M. A. Correia, "Suicidal Destruction of Cytochrome P-450 during Oxidative Drug Metabolism", Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., Band 23 (1983), Seiten 481–503; Chakrabarti, J. K., R. J. Eggleton, P. T. Gallagher, J. Harvey, T. A. Hicks, E. A. Kitchen und C. W. Smith, "5-Acyl-3-substituted-benzofuran-2(3H)-ones as Potential Anti-inflammatory Agents", J. Med. Chem., Band 30 (1987), Seiten 1663–1668.

[0003] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist, Verbindungen bereitzustellen, welche eine wirksame entzündungshemmende, analgetische und/oder antioxidative Aktivität aufweisen und welche wenig nachteilige Nebenwirkungen verursachen, und pharmazeutische Zusammensetzungen zum Behandeln einer Entzündung und/oder von Schmerzen bereitzustellen, welche die Verbindungen der vorliegenden Erfindung verwenden.

[0004] Die Aufgabe wird gelöst durch Verbindungen mit der Struktur:



worin

- (a) n 1 bis 3 beträgt;
- (b) X ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus O, S, SO, SO₂;
- (c) Y unabhängig Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist; oder die Y's unter Bildung eines Alkanylrings mit 3 bis 7 von Wasserstoff verschiedenen Atomen aneinander gebunden sind;
- (d) Z Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 3 bis 10 von Wasserstoff verschiedenen Atomen ist;
- (e) R₁ Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, Halogen, Carboxyl, Carboxamido, Alkoxy-carbonyl oder Alkyl-carbonyl ist;
- (f) T O oder S ist;
- (g) U O, S, N oder N-R₂ ist;
- (h) W CR₃R₄, C=O, C=S, C=NR₅, C-O-R₆, C-S-R₆, C-NH₂, C-NH-R₇ oder C-NR₆R₇ ist;
- (i) V (CH₂)_n, O, S oder N-R₂ ist;
- (j) R₂ Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Alkyl-carbonyl ist;
- (k) R₃ und R₄ unabhängig ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Mercapto, Alkylthio oder Cyano;
- (l) R₅ Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy oder Alkoxy ist;
- (m) R₆ Wasserstoff oder Alkyl ist; und
- (n) R₇ Wasserstoff, Alkyl oder C(=NH)N(R₆)₂ ist.

[0005] So wie es hier verwendet wird, bedeutet, sofern nichts anderes angegeben ist, "Alkyl" oder "Alkanyl" eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Kohlenwasserstoffkette, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder substituiert. Bevorzugte Alkylgruppen sind C₁-C₈; mehr bevorzugt sind C₁-C₄. Bevorzugte Alkylgruppen sind geradkettig. Bevorzugte verzweigte Alkylgruppen weisen eine oder zwei Verzweigungen, vorzugsweise eine Verzweigung auf. Bevorzugte cyclische Alkylgruppen sind monocyclisch oder sind eine gerade Kette mit einem monocyclischen Ende. Bevorzugte Alkylgruppen sind gesättigt. Ungesättigte Alkylgruppen weisen eine oder mehrere Doppelbindungen oder/und eine oder mehrere Dreifachbindungen auf. Bevorzugte ungesättigte Alkylgruppen weisen eine oder zwei Doppelbindungen oder eine Dreifachbindung, mehr bevorzugt eine Doppelbindung auf. Bevorzugte Alkylgruppen sind unsubstituiert. Bevorzugte substituierte Alkylgruppen sind mono-, di- oder trisubstituiert, mehr bevorzugt monosubstituiert. Zu bevorzugten Alkylsubstituenten gehören Ha-

logen, Hydroxy, Oxo, Alkoxy (z. B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentoxy), Aryloxy (z. B. Phenoxy, Chlorphenoxy, Tolyloxy, Methoxyphenoxy, Benzyloxy, Alkyloxycarbonylphenoxy, Acyloxyphenoxy), Acyloxy (z. B. Propionyloxy, Benzoyloxy, Acetoxy), Carbamoyloxy, Carboxy, Mercapto, Alkylthio, Acylthio, Arylthio (z. B. Phenylthio, Chlorphenylthio, Alkylphenylthio, Alkoxyphenylthio, Benzylthio, Alkyloxycarbonylphenylthio), Aryl (z. B. Phenyl, Toly, Alkyloxyphenyl, Alkyloxycarbonylphenyl, Halogenphenyl), Heterocyclyl, Heteroaryl, Amino (z. B. Amino, Mono- und Di-C₁-C₃-alkanylamino, Methylphenylamino, Methylbenzylamino), C₁-C₃-Alkanylamido, Ureido, N'-Alkylureido, N',N'-Dialkylureido, N',N',N'-Trialkylureido, Guanidino, N'-Alkylguanidino, N',N''-Dialkylguanidino oder Alkoxy-carbonyl.

[0006] So wie es hier verwendet wird, bedeutet "Alkoxy" -O-Alkyl.

[0007] So wie es hier verwendet wird, bedeutet "Aryl" eine Komponente mit einem unsubstituierten oder substituierten aromatischen Ring mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylgruppen sind Phenyl und Naphthyl; die am meisten bevorzugte Arylgruppe ist Phenyl. Bevorzugte Arylgruppen sind unsubstituiert. Bevorzugte substituierte Arylgruppen sind mono-, di- oder trisubstituiert, mehr bevorzugt monosubstituiert. Zu bevorzugten Arylsubstituenten gehören Hydroxy, Mercapto, Halogen, Methyl, Ethyl und Propyl.

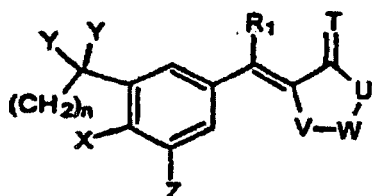
[0008] So wie es hier verwendet wird, bedeutet "Heterocyclyl" eine Komponente mit einem gesättigten oder ungesättigten nicht-aromatischen Ring mit 3 bis 8 Ringatomen, einschließlich 2 bis 6 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S und N. Bevorzugte Heterocyclen sind gesättigt. Bevorzugte Heterocyclen weisen 5 oder 6 Atome in dem Ring auf, einschließlich 1 oder 2 Heteroatome in dem Ring, ebenfalls bevorzugt 1 Heteroatom in dem Ring. Zu speziellen bevorzugten Heterocyclen gehören Piperidinyl, Tetrahydrothienyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, Tetrahydrofuranyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Oxazolidinyl, Isoxazolidinyl, Thiazolidinyl, Isothiazolidinyl, Aze-pinyl, Oxepinyl, Thiopinyl, Triazolidinyl, Tetrazolidinyl. Heterocyclen sind unsubstituiert oder substituiert, vorzugsweise unsubstituiert. Bevorzugte substituierte Heterocyclen sind mono-, di- oder trisubstituiert, mehr bevorzugt monosubstituiert. Zu bevorzugten Heterocyclussubstituenten gehören Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Acyloxy, Carboxy, Carbamoyloxy, Thio, Amino, Amido, Ureido, Guanidino, Thiocarbamamido, Thioureido.

[0009] So wie es hier verwendet wird, bedeutet "Heteroaryl" eine Komponente mit einem aromatischen Ring mit 5 oder 6 Atomen, einschließlich 1 bis 5 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus O, S und N. Bevorzugte Heteroarylgruppen enthalten 1 bis 3 Heteroatome in dem Ring, ebenfalls bevorzugt 1 oder 2 Heteroatome in dem Ring. Zu speziellen bevorzugten Heteroarylen gehören Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, entweder unsubstituiert oder am Stickstoff alkylsubstituiert, Thiazolyl, Oxazolyl, 5-Imidazolyl, entweder unsubstituiert oder am Stickstoff alkylsubstituiert, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, unsubstituiert oder am Stickstoff alkylsubstituiert, Oxidiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl. Zu kondensierten Heteroarylen gehören Imidazothiazolinyl, Imidazopyridinyl, Imidazoimidazolinyl, Indolyl, Chinolyl, Isochinolyl. Heteroarylgruppen sind unsubstituiert oder substituiert, vorzugsweise unsubstituiert. Bevorzugte substituierte Heteroaryle sind mono-, di- oder trisubstituiert, mehr bevorzugt monosubstituiert. Zu bevorzugten Heteroarylsubstituenten gehören Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Thio, Nitro, Amino, Nitro, Amido, Ureido, Guanidino, Thiocarbamamido, Thioureido.

[0010] So wie es hier verwendet wird, bedeutet "Halogen" Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugte Halogene sind Fluor, Chlor und Brom; mehr bevorzugt sind Chlor und Brom, insbesondere Chlor.

Verbindungen

[0011] Die vorliegende Erfindung umfasst Verbindungen mit der folgenden Struktur:



worin

- (a) n 1 bis 3 beträgt;
- (b) X ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus O, S, SO, SO₂;
- (c) Y unabhängig Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist; oder die Y's unter Bildung eines Alkanylrings mit 3 bis 7 Atomen aneinander gebunden sind;
- (d) Z Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 3 bis 10 von Wasserstoff verschiedenen Atomen ist;
- (e) R₁ Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, Halogen, Carboxyl, Carboxamido, Alkoxy-carbonyl oder Alkyl-carbonyl ist;
- (f) T O oder S ist;

- (g) U O, S, N oder N-R₂ ist;
 (h) W CR₃R₄, C=O, C=S, C=NR₅, C-O-R₆, C-S-R₆, C-NN₂, C-NH-R₇ oder C-NR₆R₇ ist;
 (i) V (CH₂)_n, O, S oder N-R₂ ist;
 (j) R₂ Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Alkylcarbonyl ist;
 (k) R₃ und R₄ unabhängig ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Mercapto, Alkylthio oder Cyano;
 (l) R₅ Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy oder Alkoxy ist;
 (m) R₆ Wasserstoff oder Alkyl ist; und
 (n) R₇ Wasserstoff, Alkyl oder C(=NH)N(R₆)₂ ist.

[0012] In der vorstehenden Struktur wird jedes Y unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, unsubstituiertem geradkettigen oder verzweigten Alkanyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und cyclischem Alkyl mit ungefähr 3 Kohlenstoffatomen (z. B. Cyclopropyl), oder die Y's sind unter Bildung eines unsubstituierten cyclischen Alkanylrings mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen in dem Ring aneinander gebunden. Jedes Y ist vorzugsweise Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl; mehr bevorzugt Wasserstoff oder Methyl; am meisten bevorzugt Methyl. Vorzugsweise sind beide Y's gleich. Wenn die Y's unter Bildung eines cyclischen Rings aneinander gebunden sind, ist der Ring vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl, mehr bevorzugt Cyclopropyl.

[0013] In der vorstehenden Struktur wird Z ausgewählt aus verzweigtem oder cyclischem Alkyl und Z mit 3 bis 10 von Wasserstoff verschiedenen Atomen. Z ist vorzugsweise gesättigt.

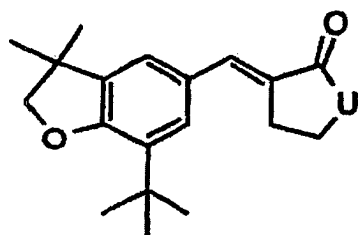
[0014] Z ist vorzugsweise verzweigtes Alkanyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, mehr bevorzugt 4 bis 6 Kohlenstoffatomen. Z ist vorzugsweise verzweigtes Alkanyl mit 2 oder mehr Verzweigungen, mehr bevorzugt 2 Verzweigungen. Zu bevorzugtem verzweigtem Alkanyl Z gehören t-Butyl, Neopentyl, Isopropyl; am meisten bevorzugt ist t-Butyl. Zu bevorzugtem cyclischen Alkanyl Z gehören Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl. Zu bevorzugtem cyclischen Alkanyl Z gehören auch Methyl oder Ethyl mit einem endständigen Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl, insbesondere Cyclopropylmethyl oder Cyclopropylethyl. Ebenfalls bevorzugt ist Z unsubstituiertes Phenyl oder Benzyl.

[0015] In der vorstehenden Struktur ist R₁ Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, unsubstituiert oder substituiert, Halogen, Carboxyl, Carboxamido, Alkoxycarbonyl oder Alkylcarbonyl. R₂ ist Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Alkylcarboxyl. Zu Beispielen für Carboxamidogruppen gehören unsubstituierte, monosubstituierte und disubstituierte Carboxamide wie Carboxamido, N-Methylcarboxamido, N,N-Dimethylcarboxamido und andere N-Alkyl- und N,N-Dialkylcarboxamidogruppen. Zu Beispielen für Alkoxycarbonylgruppen gehören Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl und Benzoyloxycarbonyl. Zu Beispielen für Alkylcarbonylgruppen gehören Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, tert-Butylcarbonyl und Benzylcarbonyl.

[0016] In der vorstehenden Struktur ist W vorzugsweise CR₃R₄, C=O oder C=NR₅, wenn die U-W-Bindung eine Einfachbindung ist. Wenn U Stickstoff ist, kann die U-W-Bindung eine Doppelbindung sein, wobei W vorzugsweise C-O-R₆, C-S-R₆, C-NH₂, C-NHR₇ oder C-NR₆R₇ ist.

[0017] R₃ und R₄ sind unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Mercapto, Alkylthio oder Cyano. R₅ ist Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy oder Alkoxy. R₆ ist Wasserstoff oder Alkyl.

[0018] Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in der folgenden Tabelle erfasst:



Verbindung Nr.

1
2

U

O

NOMe

[0019] Um die pharmakologische Aktivität zu bestimmen und zu bewerten, wird eine Prüfung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung an Tieren durchgeführt, wobei verschiedene Fachleuten bekannte Tests verwendet werden. Die entzündungshemmende Aktivität der Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann durch die Verwendung eines Tests bequem nachgewiesen werden, der darauf ausgelegt ist, die Fähigkeit der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, dem lokalen Ödem entgegenzuwirken, welches für die Entzündungsreaktion charakteristisch ist, zu prüfen. Zu Beispielen für solche bekannten Tests gehören der Carrageenan-Ödem-Test an der Ratte, der Test am Oxazo-Ion-induzierten entzündeten Mäuseohr und der Test am Arachidonsäure-induzierten entzündeten Mäuseohr. Die analgetische Aktivität kann in im Fachgebiet bekannt-

ten Modellen wie dem Phenylbenzochinon-induzierten Krümmungs-Test an Mäusen und dem Randall-Selitto-Test an Ratten getestet werden. Ein weiterer nützlicher im Fachgebiet bekannter Test ist der Adjuvans-Arthritis-Test an Ratten, welcher ein brauchbares Modell zum Bewerten der entzündungshemmenden Aktivität, der antiarthritischen und antiresorptiven Aktivität in einem eher chronischen als akuten Modell darstellt.

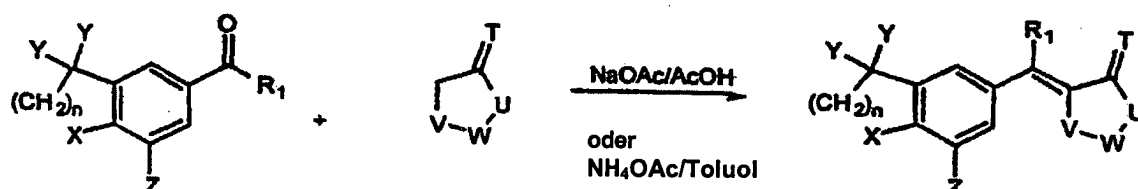
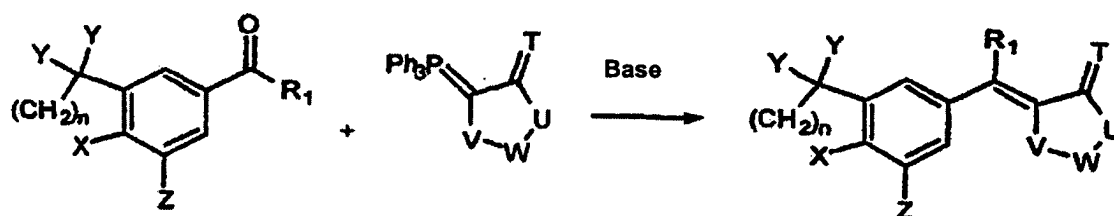
[0020] Diese und andere geeignete Tests der pharmakologischen Aktivität sind offenbart und/oder erwähnt in US-Patent Nr. 4,130,666, erteilt an Moore am 19. Dezember 1978; US-Patent Nr. 4,431,656, erteilt am 14. Februar 1984 an Katsumi et al.; US-Patent Nr. 4,440,784, erteilt an Katsumi et al. am 3. April 1984; in der japanischen Patentanmeldung 85/54315 von Katsumi et al, veröffentlicht am 28. März 1985; in der europäischen Patentanmeldung Nr. 0,059,090 von Yamanuchi Pharmaceutical Company Ltd., veröffentlicht am 1. September 1982; Opas, E. V., R. J. Bonney & J. L. Humes "Prostaglandin and Leukotriene Synthesis in Mouse Ears Inflamed by Arachadonic Acid", The Journal of Investigative Dermatology, Band 84, Nr. 4 (1985), Seiten 253–256; Swingte, K. F., R. L. Bell & G. G. I. Moore, "Anti-inflammatory Activity of Antioxidants", Anti-inflammatory and Antirheumatic Drugs, Band III, Kapitel 4, K. D. Rainsford, Hrsg., CRC Press, Inc., (1985), Seiten 105–126; Akamkiewicz, V. W., W. B. Rice & J. D. McColl, "Antiphlogistic Effect of Trypsin in Normal and in Adrenalectomized Rats", Canadian Journal of Biochemistry & Physiology, Band 33 (1955), Seiten 332–339; Sellye, H., "Further Studies Concerning the Participation of the Adrenal Cortex in the Pathogenesis of Arthritis", British Medical Journal, Band 2 (1949), Seiten 1129–1135; und Winter, C. A., E. A. Risley & G. W. Nuss, "Carrageenan-Induced Edema in Hind Paw of the Rats as an Assay for Antiinflammatory Drugs" Proceedings of Society of Experimental Biology and Medicine, Band 111 (1962), Seiten 544–547; Otterness, I., & M. L. Bliven, "Laboratory Methods for Testing Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs", Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Kapitel 3, J. G. Lombardino, Hrsg., John Wiley & Sons, Inc. (1985), Seiten 111–252. Hitchens, J. T., S. Goldstein, L. Shemano & J. M. Beiler, "Analgesic Effects of Irritants in Three Models of Experimentally-Induced Pain", Arch. Int. Pharmacodyn., Band 169, Nr. 2 (1967), Seiten 384–393; Milne, G. M. & T. M. Twomey, "The Analgetic Properties of Piroxicam in Animals and Correlation with Experimentally Determined Plasma Levels", Agents and Actions, Band 10, Nr. 1/2 (1980), Seiten 31–37; Randall, L. O. & J. J. Selitto, "A Method for Measurement of Analgesic Activity on Inflamed Tissue", Arch. Int. Pharmacodyn., Band 111, Nr. 4 (1957), Seiten 409–419; Winter, C. A. & L. Faltaker, "Nociceptive Thresholds as Affected by Parenteral Administration of Irritants and of Various Antinociceptive Drugs", J. Pharmacol. Exp. Ther., Band 148, Nr. 3 (1965), Seiten 373–379; die Offenbarung aller dieser Literaturstellen ist durch Bezugnahme in die vorliegende Anmeldung aufgenommen.

[0021] Viele entzündungshemmende Arzneimittel, insbesondere nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs) verursachen unerwünschte gastrointestinale Nebenwirkungen, insbesondere wenn sie peroral verabreicht werden; zu solchen Nebenwirkungen können Geschwüre und Erosionen gehören. Diese Nebenwirkungen, welche häufig symptomlos sind, können so schwerwiegend werden, dass sie einen Krankenhausaufenthalt erfordern, und können sogar tödlich sein. Verbindungen der vorliegenden Erfindung verursachen im Allgemeinen im Vergleich zu anderen NSAIDs weniger solche gastrointestinalen Nebenwirkungen. Einige Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind sogar gastroprotektiv und schützen den Magen und die Gedärme vor Geschwüren und Erosionen, insbesondere solchen, die durch Ethanol oder andere NSAIDs verursacht werden.

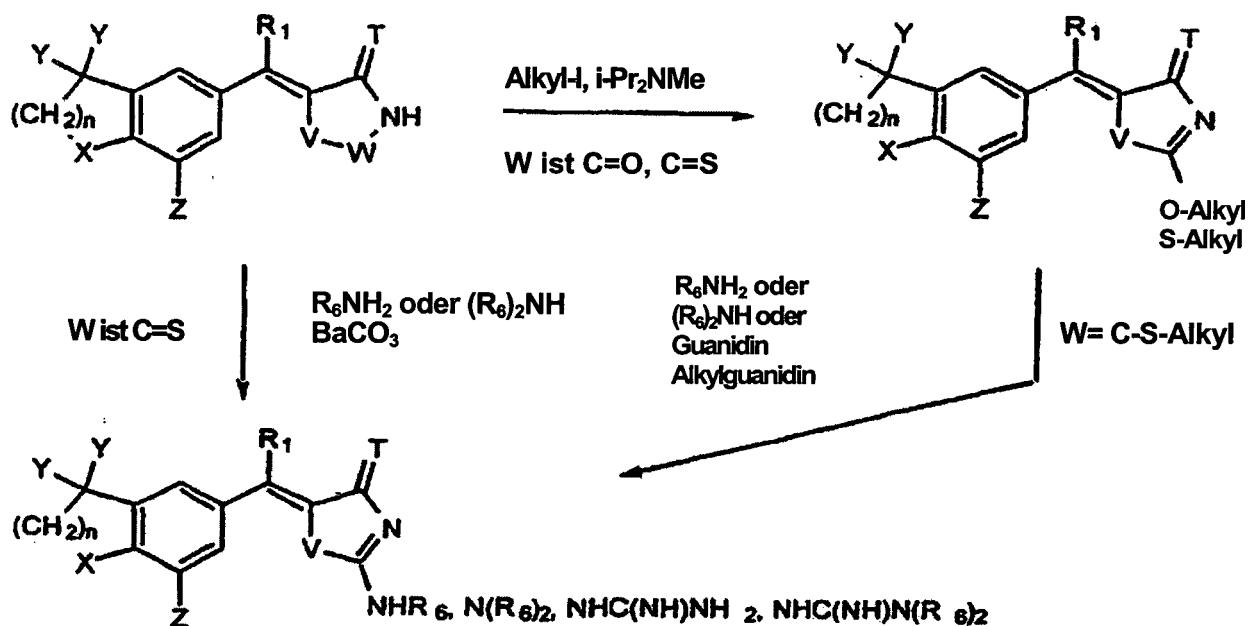
[0022] Bestimmte NSAIDs verursachen, wenn sie systematisch verabreicht werden, einen unerwünschten Anstieg der systemischen Konzentrationen von bestimmten Leberenzymen. Verbindungen der vorliegenden Erfindung verursachen im Allgemeinen wenig oder keine Leberenzymnebenwirkungen.

[0023] Verbindungen, die in der vorliegenden Erfindung brauchbar sind, können unter Verwendung der folgenden allgemeinen Reaktionsschemata hergestellt werden:

[0024] Das acylierte oder formylierte Benzol-Ausgangsmaterial kann eine Wittig-Reaktion mit den gewünschten Phosphoryliden eingehen, wie es nachstehend für das auf dem Triphenylphosphoniumsalz basierende Ylid gezeigt ist. Ein alternativer Weg umfasst eine Knoevenagel-Kondensation des gleichen Ausgangsmaterials mit dem Heterocyclus.



[0025] Für den Fall, dass U Stickstoff ist, können Iminoether und Iminothioether durch Reaktion der Stammverbindung (W ist C=O oder C=S) mit einem Alkylhalogenid, z. B. einem Alkyljodid und einer Base, z. B. Diisopropylethylamin hergestellt werden. Aus Iminothioethern können Iminoamine durch Reaktion mit dem gewünschten Amin oder Guanidin in Abwesenheit oder Gegenwart einer Base, z. B. t-BuOK hergestellt werden. Ein alternativer Weg umfasst die Reaktion der Stammverbindung (W ist C=S) direkt mit dem gewünschten Amin in Gegenwart von Bariumcarbonat.



Synthesebeispiele

[0026] Die folgenden nichtbeschränkenden Beispiele liefern weitere Information im Hinblick auf die Synthese der Verbindungen der vorliegenden Erfindung.

Beispiel 1

(Z)-3-[5-(7-tert-Butyl-2,3-dihydro-3,3-dimethylbenzo[b]furanyl)methylenl-p-butyrolacton

Schritt 1: 7-tert-Butyl-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-formylbenzo[b]furan

[0027] t-Butyllithium (11,9 ml, 20,3 mmol, 1,7 M in Pentan) wird tropfenweise zu einer Lösung von 5-Brom-7-tert-butyl-2,3-dihydro-3,3-dimethylbenzo[b]furan (3,60 g, 12,7 mmol) in 50 ml wasserfreiem THF bei $-78^\circ C$ zugegeben; das resultierende Reaktionsgemisch wird bei $-78^\circ C$ 15 min gerührt und N,N-Dimethylformamid (1,0 ml, 13,0 mmol) wird eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird 0,5 h bei $-78^\circ C$ gehalten, mit Was-

ser gelöscht, auf Raumtemperatur erwärmt und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Die Reinigung des Rückstands durch Blitsäulenchromatographie an Silicagel (10% → 20% Ether-Hexan) ergibt 0,83 g (28%) 7-tert-Butyl-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-formylbenzo[b]furan als ein gelbliches Öl.

Schritt 2: (Z)-3-[5-(7-tert-Butyl-2,3-dihydro-3,3-dimethylbenzo[b]furanyl)methylenl-g-butyrolacton

[0028] Ein Gemisch aus 7-tert-Butyl-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-formylbenzo[b]furan (0,77 g, 3,3 mmol), 2-(Triphenylphosphoranyliden)-g-butyrolacton (1,19 g, 3,4 mmol) und 30 ml Benzol wird 2 h zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und konzentriert, wobei ein brauner fester Rückstand erhalten wird. Eine Reinigung durch Blitsäulenchromatographie an Silicagel (10% → 75% Ether-Hexan) ergibt 0,77 g (78%) der Titelverbindung als einen farblosen Feststoff: Schmelzpunkt 122–123°.

Beispiel 2

N-Methoxy-3-[5-(7-tert-butyl-2,3-dihydro-3,3-dimethylbenzo[b]furanyl)methylenlpyrrolidin-2-on

[0029] N-Methoxy-3-brompyrrolidin-2-on (20,1 g, 0,104 mol, Ikuta et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 1995–1998) und Triphenylphosphin (27,1 g, 0,104 mol) werden über Nacht in Benzol refluxiert. Die Lösung wird gekühlt und das Benzol wird von dem gummiartigen dunklen Feststoff dekantiert. Der Feststoff wird mit Benzol gewaschen und durch Verdampfung getrocknet, wobei 11,1 g (23%) des Phosphoniumsalzes erhalten werden. Das Phosphoniumsalz (24,4 mmol), 7-tert-Butyl-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-formylbenzo[b]furan (5,66 g, 24,4 mmol) und Triethylamin (7,93 ml, 24,4 mmol) werden in 250 ml Ethanol kombiniert und 5 h auf 50°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird verdampft und der dunkle Rückstand in Ether aufgenommen und mit 0,1 N HCl und Salzlösung gewaschen. Der Ether wird über MgSO₄ getrocknet und abgedampft, wobei ein gelbes Öl erhalten wird, welches durch Blitsäulenchromatographie an Silicagel mit 50% EtOAc/Hexan gereinigt wird, wobei 370 mg (5%) Produkt erhalten werden, Schmelzpunkt = 154–155°C.

Zusammensetzungen

[0030] Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen eine sichere und wirksame Menge der Verbindungen der vorliegenden Erfindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger. So wie der Begriff hier verwendet wird, bedeutet "sichere und wirksame Menge" eine Menge einer Verbindung, die ausreicht, um signifikant eine positive Veränderung des zu behandelnden Zustandes bzw. Leidens herbeizuführen, aber niedrig genug ist, um schwerwiegende Nebenwirkungen (bei einem vernünftigen Nutzen/Risiko-Verhältnis) im Rahmen einer vernünftigen medizinischen Abwägung zu vermeiden. Eine sichere und wirksame Menge einer Verbindung schwankt mit dem jeweiligen Zustand bzw. Leiden, der bzw. das behandelt wird, dem Alter und der physischen Verfassung des Patienten, der behandelt wird, der Schwere des Leidens, der Dauer der Behandlung, der Natur einer gleichzeitigen Therapie, dem speziellen pharmazeutisch annehmbaren Träger, der verwendet wird, und ähnlichen Faktoren im Rahmen der Kenntnis und der Erfahrung des behandelnden Arztes.

[0031] Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen vorzugsweise 0,1 Gew.-% bis 99,9 Gew.-% einer Verbindung, mehr bevorzugt 20 Gew.-% bis 80 Gew.-% und am meisten bevorzugt 40 Gew.-% bis 70 Gew.-%.

[0032] Außer der Verbindung enthalten die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung einen pharmazeutisch annehmbaren Träger. Der Begriff "pharmazeutisch annehmbarer Träger" bedeutet so, wie er hier verwendet wird, ein oder mehrere kompatible feste oder flüssige Füllstoff-Verdünnungsmittel oder Einkapselungssubstanzen, welche für eine Verabreichung an einen Menschen oder ein unter ihm stehendes Tier geeignet sind. Der Begriff "kompatibel" bedeutet so, wie er hier verwendet wird, dass sich die Komponenten der Zusammensetzung mit der Verbindung der vorliegenden Erfindung und miteinander auf eine solche Weise vermischen können, dass es keine Wechselwirkung gibt, welche die pharmazeutische Wirksamkeit der Zusammensetzung unter gewöhnlichen Gebrauchsbedingungen wesentlich verringern würde. Pharmazeutisch annehmbare Träger müssen natürlich eine ausreichend hohe Reinheit und eine ausreichend niedrige Toxizität aufweisen, so dass sie für die Verabreichung an den Menschen oder das unter ihm stehende Tier, welche behandelt werden, geeignet sind.

[0033] Einige Beispiele für Substanzen, welche als pharmazeutisch annehmbare Träger oder Komponenten davon dienen können, sind Zucker wie Lactose, Glucose und Sucrose; Stärken wie Maisstärke und Kartoffelstärke; Cellulose und ihre Derivate wie Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose, Celluloseacetat; pulverförmiger Tragant; Malz; Gelatine; Talk, feste Gleitmittel wie Stearinsäure, Magnesiumstearat; Calciumsulfat; pflanzliche Öle wie Erdnussöl, Baumwollsaamenöl, Sesamöl, Olivenöl, Maisöl und Kakaobutter; Polyole wie Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol, Mannitol und Polyethylenglycol; Alginat; Emulgatoren wie die Tweens®;

Netzmittel wie Natriumlaurylsulfat; Färbemittel; Aromastoffe; Exzipientien; Tablettiermittel; Stabilisatoren; Antioxidantien; Konservierungsmittel; pyrogenfreies Wasser; isotonische Salzlösung; und Phosphatpufferlösungen.

[0034] Die Wahl eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers, der im Zusammenhang mit einer Verbindung der vorliegenden Erfindung verwendet werden soll, wird im Wesentlichen durch die Art und Weise bestimmt, auf welche die Verbindung verabreicht werden soll.

[0035] Wenn die Verbindung der vorliegenden Erfindung injiziert werden soll, wird sie vorzugsweise nicht-intravenös injiziert; der bevorzugte pharmazeutisch annehmbare Träger ist sterile physiologische Salzlösung, mit einem mit Blut verträglichen Suspendiermittel, deren pH auf ungefähr 7,4 eingestellt worden ist. Solche injizierbaren Lösungen umfassen vorzugsweise 1% bis 50% der Verbindung der vorliegenden Erfindung, mehr bevorzugt 5% bis 25%, ebenfalls bevorzugt 10 mg bis 600 mg der Verbindung der vorliegenden Erfindung pro Dosis.

[0036] Zu geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Trägern für eine topische Anwendung gehören solche, die sich zur Verwendung in Lotionen, Cremes, Gelen und dergleichen eignen. Topische Zusammensetzungen enthalten vorzugsweise 1% bis 50% eines Erweichungsmittels, mehr bevorzugt 5% bis 25% eines Erweichungsmittels. Solche topischen Zusammensetzungen umfassen vorzugsweise 0,1% bis 50% der Verbindung der vorliegenden Erfindung, mehr bevorzugt 0,5% bis 10%, ebenfalls bevorzugt 5 mg bis 3500 mg pro Dosis.

[0037] Die bevorzugte Art der Verabreichung der Verbindung der vorliegenden Erfindung ist peroral. Die bevorzugte Dosiseinheitsform sind deshalb Tabletten, Kapseln und dergleichen, die eine sichere und wirksame Menge der Verbindung umfassen, welche vorzugsweise 5 mg bis 3500 mg, mehr bevorzugt 10 mg bis 1000 mg und am meisten bevorzugt 25 mg bis 600 mg beträgt. Die pharmazeutisch annehmbaren Träger, die sich für die Herstellung von Dosiseinheitsformen für eine orale Verabreichung eignen, sind im Fachgebiet bekannt. Ihre Auswahl hängt von untergeordneten Überlegungen wie dem Geschmack, den Kosten und der Lagerbeständigkeit ab, welche für die Zwecke der vorliegenden Erfindung nicht von entscheidender Bedeutung sind, und kann von einem Fachmann ohne Schwierigkeiten vorgenommen werden.

[0038] Viele der Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind hydrophob. Wenn es gewünscht wird, eine Zusammensetzung auf wässriger Basis oder eine Zusammensetzung, die in wässrigen Medien löslich oder mit ihnen mischbar ist, bereitzustellen, kann ein Lösungsvermittler in die Zusammensetzung aufgenommen werden. Zu nichtbeschränkenden Beispielen für solche Lösungsvermittler gehören Polyethylenglycol, Propylen-glycol, Ethanol und Polyoxyethylen(35)-rizinusöl.

[0039] Besonders bevorzugte Träger für eine orale Zusammensetzung, die sich für Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eignen, sind in den US-Patenten Nr. 5,189,066 von Kelm & Bruns, erteilt am 23. Februar 1993, mit dem Titel "Pharmaceutical Compositions of Tebufelone" und 5,281,420 von Kelm & Dobrozi, erteilt am 25. Januar 1994, mit dem Titel "Solid Dispersion Compositions of Tebufelone" offenbart, welche hiermit durch Bezugnahme in die vorliegende Anmeldung aufgenommen sind.

[0040] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen zum Behandeln oder Verhüten von Krankheiten, die durch eine Entzündung gekennzeichnet sind, durch Verabreichen einer sicheren und wirksamen Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung an einen Menschen oder ein unter ihm stehendes Tier, welche eine solche Behandlung benötigen. Der Begriff "Krankheiten, die durch eine Entzündung gekennzeichnet sind", bedeutet so, wie er hier verwendet wird, Zustände bzw. Leiden, an denen bekanntermaßen eine Entzündung beteiligt ist, und kann Zustände bzw. Leiden wie Arthritis (z. B. rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Arthritis psoriatica, juvenile Arthritis, Reiter-Syndrom, Infektarthritis und Spondylarthritis (Morbus Bechterew), systemischer Lupus erythematoses und Gicht) sowie das Vorhandensein einer Entzündung, ganz gleich, ob sie mit einer identifizierbaren Krankheit verbunden ist oder nicht, einschließen. Zu Krankheiten, die durch eine Entzündung gekennzeichnet sind, können ferner eine Entzündung in der Mundhöhle (z. B. eine Entzündung in Verbindung mit Gingivitis oder periodontaler Erkrankung); eine Entzündung im Gastrointestinaltrakt (z. B. eine Entzündung in Verbindung mit Geschwüren und der Reizkolonkrankheit); eine Entzündung in Verbindung mit dermatologischen Erkrankungen (z. B. Psoriasis, Akne und andere Hautentzündungen); eine Entzündung, die mit dem Atemtrakt verbunden ist (z. B. Asthma, Bronchitis und Allergien); und eine Entzündung im Zentralnervensystem (z. B. Alzheimer-Krankheit) gehören.

[0041] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen zum Behandeln oder Verhüten von Schmerzen durch Verabreichen einer sicheren und wirksamen Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung an einen Menschen oder ein unter ihm stehendes Tier, welche eine solche Behandlung benötigen. Zu Schmerzen, welche durch Verabreichen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung behandelt oder verhütet werden können, können periphere Schmerzen, Menstruationsschmerzen, Zahnschmerzen und Schmerzen im unteren Rückenbereich gehören.

[0042] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen zum Verhindern eines Oxidationsschadens an entzündeten Stellen durch Verabreichen einer sicheren und wirksamen Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung an einen Menschen oder ein unter ihm stehendes Tier, welche eine solche Behandlung benötigen. Wenngleich es keine Beschränkung auf einen bestimmten Mecha-

nismus gibt, wird angenommen, dass die Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Leukotriensynthese hemmen und dadurch die Ansammlung von Neutrophilen an einer entzündeten Stelle verringern.

[0043] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen zum Behandeln oder Verhüten von Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren oder Erosionen durch Verabreichen einer sicheren und wirksamen Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung an einen Menschen oder ein unter ihm stehendes Tier, welche eine solche Behandlung benötigen. Insbesondere können solche Geschwüre oder Erosionen, die durch Ethanol oder nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs) verursacht werden, durch Verabreichung der bevorzugten Verbindungen der vorliegenden Erfindung behandelt und/oder verhütet werden.

[0044] Geeignete Tests zum Bestimmen der gastrointestinalen Sicherheit oder der gastroprotektiven oder magenheilenden Eigenschaften der Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind bekannt.

[0045] Verfahren zum Bestimmen der akuten gastrointestinalen Sicherheit sind in den folgenden Literaturstellen offenbart und/oder erwähnt: Unangst, P. C., G. P. Shrum, D. T. Connor, R. D. Dyer und D. J. Schrier, "Novel 1,2,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Thiadiazoles as Dual 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase Inhibitors", J. Med. Chem., Band 35 (1992), Seiten 3691–3698; und Segawa, Y. O. Ohya, T. Abe, T. Omata et al., "Antiinflammatory, Analgesic, and Antipyretic Effects and Gastrointestinal Toxicity of the New Anti-inflammatory Drug N-{3-[3-(piperidinylmethyl)phenoxy]propyl}carbamoylethyl 1-(p-chlorobenzoyl) 5-Methoxy-2-methyl-3-indolylacetate", Arzneim.-Forsch./Drug Res., Band 42 (1992), Seiten 954–992. In den darin offenbarten Verfahren werden die Mägen der Tiere typischerweise 2 Stunden nach der Verabreichung einer Verbindung untersucht. Verfahren zum Bestimmen der subchronischen gastrointestinalen Sicherheit sind in den folgenden Literaturstellen offenbart und/oder erwähnt: Melarange, R., C. Gentry et al., "Antiinflammatory and Gastrointestinal Effects of Nabumetone or its Active Metabolite, 6-Methoxy-2-naphthylacetic Acid (6MNA)", Dig. Dis. Sci., Band 37 (1992), Seiten 1847–1852; und Wong, S., S. J. Lee, et al., "Antiarthritic Profile of BF-389 – A Novel Antiinflammatory Agent With Low Ulcerogenic Liability", Agents Actions, Band 37 (1992), Seiten 90–91.

[0046] Verfahren zum Bestimmen der akuten Gastroprotektion sind in der folgenden Literaturstelle offenbart und/oder erwähnt: Playford, R. J., D. A. Versey, S. Haldane, M. R. Alison und J. Calan, "Dose-dependent Effects of Fentanyl on Indomethacin-induced Gastric Damage", Digestion, Band 49 (1991), Seiten 198–203. In dem darin offenbarten Verfahren wird weiblichen Lewis-Ratten (130–175 g) die Verbindung der vorliegenden Erfindung (40 mg/kg b.i.d.) oder Vehikel 2 Stunden und unmittelbar vor der Verabreichung einer magenschädigenden Dosis von Indomethacin peroral verabreicht. Die Ratten werden 4 Stunden später durch Erstickung mit CO₂ getötet. Die Schädigung des Magenkörpers (Millimeter von hämorrhagischen Läsionen) wird durch digitalisierte Bildverarbeitung gemessen.

[0047] Die bevorzugte Art der Verabreichung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung ist peroral, aber andere bekannte Verabreichungsverfahren werden ebenfalls in Betracht gezogen, z. B. dermatomukosal (z. B. dermal, rektal und dergleichen) und parenteral (z. B. durch subkutane Injektion, intramuskuläre Injektion, intra-artikuläre Injektion, intravenöse Injektion und dergleichen). Eine okuläre Verabreichung und eine Inhalation sind ebenfalls umfasst. Somit gehören zu spezifischen Arten der Verabreichung ohne Einschränkung eine perorale, transdermale, mukosale, sublinguale, intranasale, intramuskuläre, intravenöse, intraperitoneale, subkutane und topische Verabreichung.

[0048] Bevorzugte Dosen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung liegen im Bereich von 0,2 mg/kg bis 70 mg/kg, mehr bevorzugt von 0,5 mg/kg bis 12 mg/kg. Bevorzugte injizierbare Dosen umfassen 0,1 mg/kg bis 10 mg/kg der Verbindung der vorliegenden Erfindung. Bevorzugte topische Dosen umfassen 1 mg/cm² bis 200 mg/cm² der Verbindung der vorliegenden Erfindung, die auf die Hautoberfläche aufgetragen wird. Bevorzugte perorale Dosen umfassen 0,5 mg/kg bis 50 mg/kg, mehr bevorzugt 1 mg/kg bis 20 mg/kg, noch mehr bevorzugt 2 mg/kg bis 10 mg/kg der Verbindung der vorliegenden Erfindung. Solche Dosen werden vorzugsweise ungefähr einmal bis ungefähr sechsmal täglich, mehr bevorzugt ungefähr zweimal bis ungefähr viermal täglich verabreicht. Solche täglichen Dosen werden vorzugsweise wenigstens eine Woche, ebenfalls bevorzugt wenigstens zwei Wochen, ebenfalls bevorzugt wenigstens einen Monat, ebenfalls bevorzugt wenigstens 2 Monate, ebenfalls bevorzugt wenigstens 6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre oder länger verabreicht.

Zusammensetzungen und Verfahrensbeispiele

[0049] Die folgenden nicht-beschränkenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung.

Beispiel A

[0050] Pharmazeutische Zusammensetzungen in Form von Tabletten werden durch herkömmliche Verfahren wie Vermischen und direktes Verpressen hergestellt und wie folgt formuliert:

Inhaltsstoff	Menge (mg pro Tablette)
Verbindung 1	200
Mikrokristalline Cellulose	100
Natriumstärkeglycolat	30
Magnesiumstearat	3

[0051] Wenn sie zweimal täglich oral verabreicht wird, verringert die vorstehende Zusammensetzung signifikant die Entzündung bei einem Patienten, der an rheumatoider Arthritis leidet. Ein signifikanter Nutzen wird auch durch zweimal tägliche Verabreichung dieser Zusammensetzung an einen Patienten erreicht, der an Osteoarthritis leidet.

Beispiel B

[0052] Eine pharmazeutische Zusammensetzung in Kapselform wird durch herkömmliche Verfahren hergestellt und wie folgt formuliert:

Inhaltsstoff	Menge (mg pro Kapsel)
Verbindung 2	200
Lactose	zum Auffüllen auf das Volumen der Kapsel

[0053] Die vorstehende Kapsel, die einmal täglich oral verabreicht wird, verringert wesentlich die Symptome eines Patienten, der an rheumatoider Arthritis oder Osteoarthritis leidet.

Beispiel C

[0054] Eine pharmazeutische Zusammensetzung in flüssiger Form wird durch herkömmliche Verfahren hergestellt und wie folgt formuliert:

Inhaltsstoff	Menge
Verbindung 2	200 mg
EtOH	4 ml
Methylcellulose	0,4 mg
Destilliertes Wasser	76 ml
Tween 80	1,6 ml

[0055] 50 ml der vorstehenden Zusammensetzung, die einmal täglich peroral verabreicht werden, verringern wesentlich die Symptome eines Patienten, der an rheumatoider Arthritis oder Osteoarthritis leidet.

Beispiel D

[0056] Eine pharmazeutische Zusammensetzung in flüssiger Form wird durch herkömmliche Verfahren hergestellt und wie folgt formuliert:

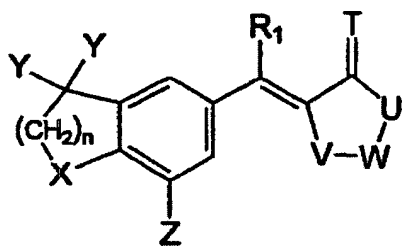
Inhaltsstoff	Menge
Mikrokristalline (mikronisierte) Verbindung 1	200 mg
Avicel (mikrokristalline Cellulose)	50 mg
Tween 80	1,6 ml
Methylcellulose	0,4 mg
Entionisiertes Wasser	80 ml

[0057] 50 ml der vorstehenden Zusammensetzung, die zweimal täglich peroral verabreicht wird, reduzieren wesentlich die Symptome eines Patienten, der an rheumatoider Arthritis oder Osteoarthritis leidet.

[0058] Wenngleich spezielle Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung beschrieben worden sind, ist es für Fachleute offensichtlich, dass verschiedene Änderungen und Abwandlungen an den in dieser Anmeldung offenbarten Zusammensetzungen vorgenommen werden können, ohne von dem Umfang der Erfindung abzuweichen. Es ist beabsichtigt, dass die beigefügten Ansprüche alte solchen Abwandlungen umfassen, welche innerhalb des Umfangs dieser Erfindung liegen.

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Struktur:



worin

- (a) n 1 bis 3 beträgt;
- (b) X ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus O, S, SO oder SO₂;
- (c) Y unabhängig Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist; oder die Y's unter Bildung eines Alkanylrings mit 3 bis 7 von Wasserstoff verschiedenen Atomen aneinander gebunden sind;
- (d) Z Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 3 bis 10 von Wasserstoff verschiedenen Atomen ist;
- (e) R₁ Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, Halogen, Carboxyl, Carboxamido, Alkoxy-carbonyl oder Alkylcarbonyl ist;
- (f) T O oder S ist;
- (g) U O, S, N oder N-R₂ ist;
- (h) W CR₃R₄, C=O, C=S, C=NR₅, C-O-R₆, C-S-R₆, C-NH₂, C-NH-R₇ oder C-NR₆R₇ ist;
- (i) V (CH₂)_n, O, S oder N-R₂ ist;
- (j) R₂ Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Alkylcarbonyl ist;
- (k) R₃ und R₄ unabhängig ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Mercapto, Alkylthio oder Cyano;
- (l) R₅ Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy oder Alkoxy ist;
- (m) R₆ Wasserstoff oder Alkyl ist; und
- (n) R₇ Wasserstoff, Alkyl oder C(=NH)N(R₆)₂ ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei X Sauerstoff ist und R₁ Wasserstoff oder Methyl ist.

3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei jedes Y unabhängig ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Methyl und Ethyl; und Z ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, verzweigtem C₄-C₆-Alkanyl mit 2 Verzweigungen und C₃-C₆-Cycloalkanyl.

4. Verbindung nach Anspruch 3, wobei R₁ Wasserstoff ist, beide Y Methyl sind und Z t-Butyl ist.

5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei U Stickstoff ist, die U-W-Bindung eine Doppelbindung ist und W C-O-R₆, C-S-R₆, C-NH₂, C-NH-R₇ oder C-NR₆R₇ ist.

6. Verbindung nach Anspruch 4, wobei U O, S oder N-R₂ ist, die U-W-Bindung eine Einfachbindung ist und W CR₃R₄, C=O, C=S, C=NR₅ ist.

7. Verbindung nach Anspruch 3, wobei R₁ Wasserstoff oder Methyl ist und T Sauerstoff ist.

8. Verbindung nach Anspruch 7, wobei R₁ Wasserstoff ist.

9. Verbindung nach Anspruch 8, wobei beide Y Methyl sind und Z t-Butyl ist.

10. Verbindung nach Anspruch 9, wobei V (CH₂)_n ist.

11. Verbindung nach Anspruch 10, wobei beide n eins sind.

12. Verbindung nach Anspruch 10, wobei U Sauerstoff oder NR₂ ist.

13. Verbindung nach Anspruch 12, wobei R₂ Alkoxy ist.

14. Verbindung nach Anspruch 13, wobei das Alkoxy Methoxy ist.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14

und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

16. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 für die Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung einer Entzündung oder von Schmerzen.

17. Verwendung nach Anspruch 16, umfassend die tägliche perorale Verabreichung der Verbindung in einer Menge von 1 mg/kg bis 20 mg/kg für die Behandlung von Arthritis.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen