



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 683524 A5

⑤① Int. Cl.⁵: C 07 D 265/02
A 61 K 31/535
C 07 F 9/54
C 07 F 9/6533

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳① Gesuchsnummer: 488/92

⑳② Anmeldungsdatum: 19.02.1992

⑳③ Priorität(en): 19.02.1991 US 656505

⑳④ Patent erteilt: 31.03.1994

⑳⑤ Patentschrift veröffentlicht: 31.03.1994

⑳⑦③ Inhaber:
Biofor, Ltd, Waverly/PA (US)

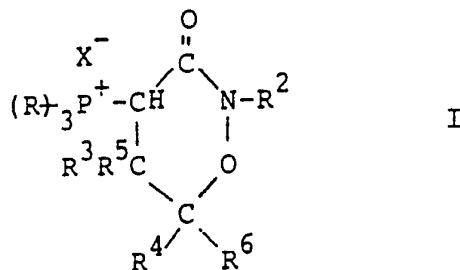
⑳⑦② Erfinder:
Lee, Sung J., Clarks Summit/PA (US)

⑳⑦④ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ Oxazinon-substituierte Phosphoniumverbindungen und pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese enthalten.

⑤⑦ Es wird eine neue Klasse an Oxazinon-substituierten Phosphoniumverbindungen beschrieben, welche die folgende Formel I

Die Verbindungen der Formel I besitzen eine entzündungshemmende Aktivität und einige dieser Verbindungen sind als Zwischenprodukte zur Herstellung von Benzyliden-substituierten Oxazinonen einsetzbar.



aufweisen. In dieser Formel I bedeutet

R Niederalkyl mit 1 - 6 C, Cycloalkyl mit 3 - 7 C oder einkerniges oder zweikerniges Aryl und

R² - R⁶ sind gleich oder verschieden und bedeuten Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl und Niedercycloalkyl und

X⁻ ist ein Halogenid.



Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neuartige Klasse von Phosphoniumverbindungen, in welchen der Phosphor an einen insgesamt sechs Ringglieder aufweisenden heterocyclischen Kern gebunden ist, der Kohlenstoff, Sauerstoff und Stickstoff enthält.

In den erfindungsgemässen Phosphoniumhalogeniden ist der Phosphor mit einem Kohlenstoff eines Oxazinon-Heterocyclus verbunden.

Die erfindungsgemässen Produkte zeigen pharmakologische Aktivität und sind darüber hinaus nützlich als Zwischenprodukte zur Herstellung von Oxazinonen, wie sie in der U.S. Patentschrift Nr. 4 892 870 beschrieben worden sind.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

In der Literatur sind viele Beispiele für entzündungshemmende Verbindungen vorhanden, welche im allgemeinen die Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl-Einheit enthalten, welche auch üblicherweise als «BHT» Einheit bezeichnet wird. In den U.S. Patentschriften Nr. 4 892 870 und 4 959 482 wurden zwei Serien derartiger Verbindungen und insbesondere Oxazaheterocyclus, in welchen BHT ein wesentliches Strukturmerkmal ist, beschrieben.

Dennoch besteht keine eindeutige Korrelation zwischen der Anwesenheit einer BHT-Einheit und einer entzündungshemmenden Aktivität, so dass die Synthese und der anschliessende klinische Test die einzige sichere Möglichkeit zur Bestimmung der entzündungshemmenden Wirksamkeit darstellt.

Darüber hinaus wird die Suche nach alternativen Strukturen fortgesetzt, nämlich nach Verbindungen, in welchen die BHT-Einheit nicht anwesend ist, welche aber aufgrund ihrer Mechanismen und ihrer nicht-steroidartigen Wirkungsweise angewandt werden können um die Effekte von rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis zu mildern.

In der vorliegenden Erfindung werden beide Ziele erreicht, nämlich werden Mittel beschrieben, welche die BHT-Einheit vermeiden und nichtsdestotrotz Wirkungsmechanismen inhibieren, welche mit Entzündungen zusammenhängen.

Gleichzeitig stellt die vorliegende Erfindung ebenso Verbindungen zur Verfügung, welche als Zwischenprodukte bei der Synthese von Produkten geeignet sind, die die BHT-Struktur enthalten, nämlich Produkte, welche insbesondere wirksam sind bei der Behandlung von Arthritis und von Krankheitszuständen, die mit dieser Krankheit zusammenhängen. Diese doppelte Wirksamkeit ist einzigartig für Verbindungen der erfindungsgemässen Struktur, und sie ist aufgrund der bekannten Aktivitäts-Strukturzusammenhänge vollständig unerwartet.

Diese und andere Einzelheiten werden anhand der folgenden detaillierten Beschreibung einsichtiger dargestellt werden.

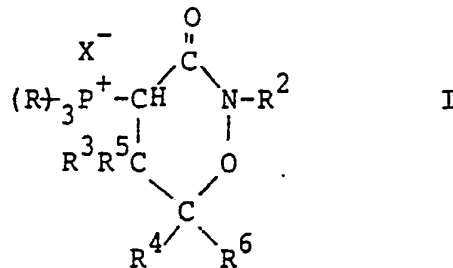
ÜBERBLICK ÜBER DIE VORLIEGENDE ERFINDUNG

Die vorliegende Erfindung stellt eine neuartige Klasse von pharmakologisch aktiven Verbindungen zur Verfügung, welche anwendbar sind als entzündungshemmende Mittel und welche bei der Behandlung von Arthritis nützlich sind.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, in welchen die erfindungsgemässen Verbindungen zusammen mit Excipienten angewandt werden um Formulierungen zu erhalten, welche zur Behandlung von Erkrankungen nützlich sind, bei welchen Entzündungen, Schmerzen und/oder Fieber auftreten.

Zusätzlich zu ihrer pharmakologischen Aktivität sind die erfindungsgemässen Verbindungen ebenso nützlich als letztstufige Zwischenprodukte bei der Herstellung der Benzyliden-substituierten Heterocyclusen, wie sie in der U.S. Patentschrift Nr. 4 892 870 beschrieben worden sind. Die genannten Benzylidenverbindungen haben sich als wirksam herausgestellt bei Verwendung als Analgetica, immunomodulierende Mittel, entzündungshemmende Mittel und als antipyretische Mittel.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I,



wobei in dieser Formel I

R ein Substituent ist, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche Niederalkyl, einkerniges Cycloalkyl mit 3–7 Kohlenstoffatomen und einkerniges und zweikerniges Aryl umfasst und

R² – R⁶ gleiche oder verschiedene Substituenten sind und aus der Gruppe ausgewählt werden, die Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl und Niedercycloalkyl umfasst und

5 X⁻ ein Halogenid ist.

Der oben erwähnte Ausdruck «Niederalkyl» bezieht sich auf gerad- oder verzweigt-kettige Alkyleinheiten von 1–6 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl- oder ähnliche Gruppen.

10 Der Ausdruck «Cycloalkyl» bezeichnet einkernige cycloaliphatische Gruppierungen, die 3 bis 7 Kohlenstoffatome im Ring aufweisen. Typische Beispiele für Cycloalkyleinheiten sind beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl-Gruppen oder ähnliche.

Der Ausdruck «Aryl» bezeichnet einkernige oder zweikernige aromatische Gruppierungen, wie zum Beispiel Phenyl, Naphthyl oder ähnliche Gruppen.

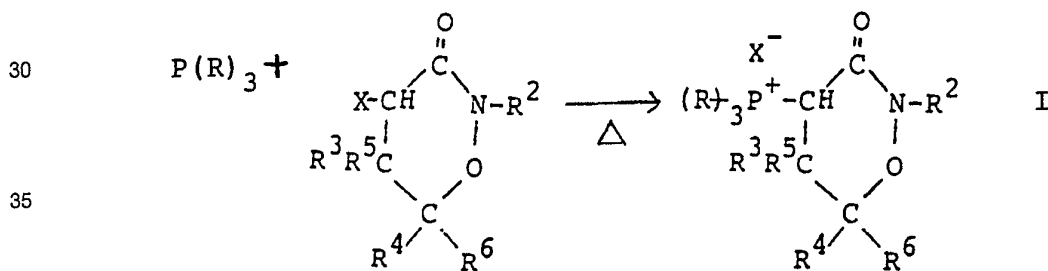
15 Der Ausdruck «Niederalkenyl» umfasst einfach ungesättigte aliphatische Gruppierungen, die 2 bis 5 Kohlenstoffatome aufweisen, wie beispielsweise Vinyl, Allyl, Isoprenyl, 2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl und 3-Pentenyl und ähnliche Gruppen.

Die Reste, die durch das Symbol X⁻ dargestellt werden, sind Halogenide, wie zum Beispiel Fluorid, Chlorid, Bromid und Iodid.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen eine ausgeprägte entzündungshemmende Wirksamkeit, und dementsprechend sind sie ausgezeichnet geeignet zur Behandlung von entzündlichen Affekten, wie sie bei der rheumatoiden Arthritis und der Osteoarthritis auftreten.

SYNTHESE

25 Die erfindungsgemässen Produkte werden durch Behandlung eines 4-Halogenvorläufers mit einem geeigneten Phosphin erhalten:



40 wobei in diesen Formeln

R, R² – R⁶, X und X⁻ die weiter vorne angegebene Bedeutung besitzen.

Die Reaktion wird in einem geeigneten inerten Lösungsmittel unter Erwärmung während einer längeren Zeitspanne von bis zu 20 Stunden oder mehr ausgeführt. Temperaturen im Bereich von etwa 45–65°C sind bevorzugt, aber auch höhere Temperaturen können ebenso angewandt werden.

45 Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran, Ethyläther und andere inerte Medien, aber Tetrahydrofuran ist bevorzugt. Die Gegenwart einer inerten Atmosphäre erhöht die Ausbeute an Produkt.

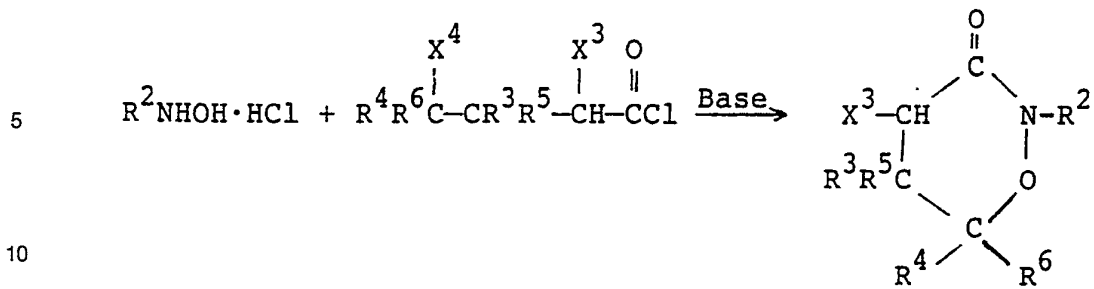
50 Das Produkt kann gereinigt werden indem man mit zusätzlichen Mengen an Tetrahydrofuran oder Aether wäscht, aber vorzugsweise wäscht man mit Tetrahydrofuran, und lässt anschliessend an der Luft trocknen.

Die Ausgangsmaterialien zur Ausführung des Verfahrens sind entweder bekannte Verbindungen oder sie können gemäss Verfahrensweisen, die nach dem Stand der Technik bekannt sind, erhalten werden.

55 Die 4-Halogenvorläufer der im vorangegangenen Reaktionsschema angegebenen Formel können hergestellt werden, indem man ein 2,4-Dihaloalkanoyl-chlorid unter basischen Bedingungen einem Ringschluss nach dem folgenden Formelschema

60

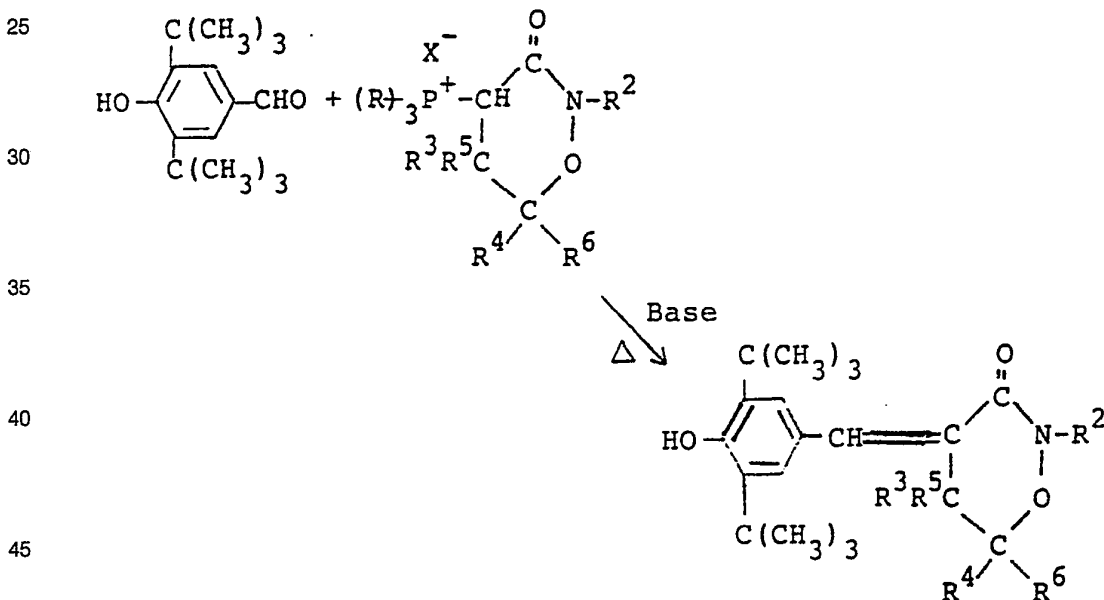
65



unterwirft.

Als Base kann zum Beispiel ein Alkalimetallhydroxyd oder ein Alkalimetallcarbonat verwendet werden, wie zum Beispiel Natriumhydroxyd oder Kaliumcarbonat.

Zusätzlich zu ihrer pharmakologischen Wirksamkeit, sind die erfindungsgemässen Produkte nützlich als Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmakologisch aktiven Produkten, wie sie in der U.S. Patentschrift Nr. 4 892 870 beschrieben sind. Entsprechend der dort beschriebenen Verfahrensweise werden die erfindungsgemässen Verbindungen zuerst mit 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxybenzaldehyd in Gegenwart einer starken Base, wie zum Beispiel Triethylamin unter Erwärmung behandelt, und die so erhaltene Mischung wird gekühlt, gewaschen und getrocknet, wodurch man nach dem unten angegebenen Reaktionsschema das Benzylidenprodukt erhält:



Besonders wichtig unter derartigen Zwischenprodukten ist das Dihydro-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-yl)triphenylphosphonium-bromid aus Beispiel 1, nämlich eine Verbindung, welche bei Behandlung mit einer Base bei erhöhter Temperatur Dihydro-4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyliden)-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-on ergibt, das ein Produkt ist, welches einzigartig geeignet ist für die Behandlung von entzündlichen Affekten bei rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis.

PHARMAKOLOGIE

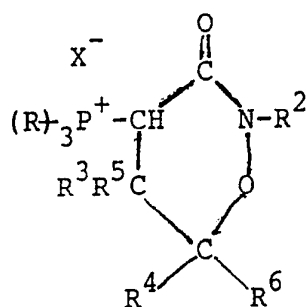
Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I sind wirksam bei der Behandlung von Entzündungen, Schmerzen und/oder Fieber bei arthritischen Testsystemen und zeigen darüber hinaus Wirksamkeit über verlängerte Zeitspannen mit geringer oder keiner Evidenz von Toxizität.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel I, ist die Phosphingruppierung an einen sechsgliedrigen heterocyclischen Ring gebunden, nämlich einen Oxazinonheterocyclus:

65

5

10



15

wobei in dieser Formel

R , $R^2 - R^6$ und X^- wie oben definiert sind, einschliesslich der nicht-toxischen pharmakologisch akzeptablen Salze der Verbindung. Diese Verbindungen der allgemeinen Formel I vereinigen überraschenderweise gute entzündungshemmende Aktivität mit sehr günstigen therapeutischen Indexwerten, und sie können ihre Wirksamkeit über längere Zeitspannen bei niedrigem Dosierungsniveau aufrechterhalten.

20

Die Testergebnisse für die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I und ihre Verabreichungsverfahren basieren auf bekannten Testsystemen, welche in der Folge beschrieben sind.

Pharmakologischer Test: Die pharmakologischen Eigenschaften der erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I wurden bestimmt gemäss Testverfahren, bei welchen ihre Fähigkeit zur Hervorrufung einer charakteristischen Wirkung bei Versuchstieren bestimmt wurde.

25

Entzündungshemmung: Diese Wirksamkeit wurde bestimmt unter Anwendung einer Modifikation des Carrageeninduzierten Pfotenödem-Test (carrageen-induced paw edema test), wie er von C.A. Winter et al. in Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., III: Seite 544 (1962) beschrieben wurde. Dieser Test bestimmt die Fähigkeit der untersuchten Verbindung als Antagonist gegen lokale Ödeme zu wirken, wie sie für Entzündungssymptome charakteristisch sind.

30

Formulierung: Die erfindungsgemässen Produkte der allgemeinen Formel I können als aktive Bestandteile in einer Vielzahl von pharmakologischen Zusammensetzungen und Mischungen mit pharmazeutisch akzeptablen festen oder flüssigen Verdünnungsmitteln oder Trägermaterialien angewandt werden. Pharmazeutisch akzeptable Verdünnungsmaterialien oder Trägermaterialien sind irgendwelche nicht-toxischen Substanzen, welche, wenn sie mit einem erfindungsgemässen Produkt vermischt werden, es für entweder orale, intravenöse oder intramuskuläre Verabreichung besser geeignet machen. Typisch für derartige Verdünnungs- oder Trägermaterialien sind feste, flüssige und halbfüssige Verdünnungs- und Trägermaterialien, wie zum Beispiel Paraffine, Pflanzenöle, Mannit, Saccharose, Glukose oder sterile Flüssigkeiten, wie zum Beispiel Wasser, Kochsalzlösung, Glykole und Öle mineralischen, tierischen, pflanzlichen oder synthetischen Ursprungs, wie beispielsweise Erdnussöl, Mineralöl und Sesamöl. Darüber hinaus kann die Zusammensetzung verbessert werden, indem man andere nützliche Bestandteile zufügt, wie zum Beispiel Stabilisatoren, Bindemittel, Antioxidantien, Konservierungsmittel, Gleitmittel, Suspendierungsmittel, viskositätsverändernde Mittel oder geschmacksgebende Stoffe und ähnliches.

35

40

Die Zusammensetzungen können auch eine oder mehrere andere pharmakologisch aktive Bestandteile enthalten um ein breites Aktivitätsspektrum zur Verfügung zu stellen. Beispielsweise ist bei der Behandlung von Entzündungen eine übliche Komplikation das Auftreten von Ödemen, und derartige Nachteile können aufgehoben werden, wenn man die erfindungsgemässe Verbindung zusammen mit einem geeigneten Diuretikum und/oder Anorectikum verabreicht. Die Art und Menge dieses zusätzlichen Bestandteiles hängt weitgehend von der Art der Krankheit, die behandelt werden soll und dem Gewicht des Patienten ab, und dementsprechend muss die jeweilig genaue Zusammensetzung dem behandelnden Arzt zur Bestimmung überlassen werden.

50

Dosierung: Die Dosis, die verabreicht werden soll, hängt zu einem grossen Anteil von den zu behandelnden Affekten ab, und ebenso vom Gewicht des Probanden. Im allgemeinen kann jedoch eine Tagesdosis von etwa 0,1 bis 500 mg der aktiven Substanz pro Kilogramm Körpergewicht betragen, welche in einer einzigen Dosis oder in mehrmaligen Teildosen verabreicht werden kann. Eine bevorzugte tägliche Gesamtdosis liegt im Bereich von etwa 0,25 bis 100 mg aktiver Substanz pro Kilogramm Körpergewicht.

55

Einheitsdosierungsformen: Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen können parenteral oder oral in fester und flüssiger Einheitsdosierungsform angewandt werden, beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pulvern, Suspensionen, Lösungen, Sirupen, in Form von Präparationen mit verzögerter Abgabe und flüssigen injizierbaren Formen, wie zum Beispiel sterile Lösungen und Suspensionen. Der Ausdruck «Einheitsdosierungsform», wie er in dieser Beschreibung verwendet wird, bezieht sich auf physikalisch diskrete Einheiten, welche als einzelne oder mehrfache Dosierungen verabreicht werden, wobei jede Einheit eine vorbestimmte Menge an aktivem Bestandteil in Kombination mit erforderlichen Verdünnungsmitteln, Trägermaterialien oder -vehikel enthält.

60

65

Feste Tabletten: Harte Tabletten werden hergestellt durch Kombination des aktiven Bestandteiles, der geeignet verkleinert ist, mit einem Verdünnungsmittel, wie zum Beispiel Stärke, Saccharose, Kaolin oder Kalziumphosphat und einem Gleitmittel. Gegebenenfalls kann die Zusammensetzung auch Stabilisatoren, Antioxidantien, Konservierungsmittel, Suspendierungsmittel, viskositätsbeeinflussende Mittel, geschmacksgebende Stoffe und ähnliches enthalten. Die Zusammensetzung wird zu Tabletten verpresst, und ein Schutzüberzug aus Shellack, Wachs, Zucker oder Polymermaterial wird hinzugefügt. Wenn dies erwünscht ist, können ebenso Farbstoffe zugefügt werden um eine farbliche Unterscheidung zwischen verschiedenen Dosierungen zu ermöglichen.

Kaubare Tabletten: Diese Einheitsdosierungsform wird hergestellt durch Kombination des aktiven Bestandteiles mit einem pharmazeutisch annehmbaren, oral verabreichbaren festen Trägermaterial und einem Basismaterial aus Gummen. Wenn dies erwünscht ist, kann die Zusammensetzung ebenso geschmacksgebende Stoffe, Bindemittel, Gleitmittel und andere Excipienten enthalten.

Weiche Kapseln: Weiche Gelatinekapseln werden hergestellt durch Lösung des aktiven Bestandteiles in einem pharmazeutisch annehmbaren Öl, wie zum Beispiel Erdnussöl, Sesamöl oder Maisöl, zusammen mit Glycerin und Wasser.

Harte Kapseln: Harte Gelatinekapseln können hergestellt werden, indem man die aktive Komponente zusammen mit Lactose und Magnesiumstearat mischt und die Mischung in eine Gelatinkapsel Nr. 3 (No. 3 gelatine capsule) einbringt.

Wenn dies erwünscht ist, kann auch ein Gleitmittel, wie zum Beispiel kolloidales Siliziumoxid zugefügt werden um die Flieseeigenschaften zu verbessern, als auch auflösungsfördernde oder lösungsunterstützende Mittel angewandt werden um die Verfügbarkeit des Medikamentes bei Injektion zu verbessern.

Flüssigkeiten: Sirupe, Elixiere und Suspensionen können zur Einheitsdosierungsform formuliert werden, so dass die Zusammensetzungen teelöffelweise verabreicht werden können. Sirupe werden hergestellt durch Auflösen der Verbindungen in einer geeigneten, mit Geschmackstoffen versetzten Saccharoselösung, während Elixiere hergestellt werden, indem man die aktiven Bestandteile mit nichttoxischen alkoholischen Trägermaterialien versetzt. Suspensionen werden erhalten durch Vermischung eines trockenen Pulvers, welches die aktive Komponente enthält, und mit Wasser und einer kleineren Menge eines Suspendierungsmittels, einem geschmacksgebenden Mittel, einem Süsstoff, wie zum Beispiel Zucker, und einem Konservierungsmittel, wenn dies notwendig ist.

Parenterale Verabreichungsform: Einheitsdosierungsformen, die für die parenterale Verabreichung geeignet sind, werden hergestellt durch Suspendierung oder Auflösung einer gemessenen Menge der aktiven Komponente in einem nicht-toxischen flüssigen Trägermaterial, das zur Injektion geeignet ist, wie zum Beispiel ein wässriges oder öliges Medium, und wobei man die so erhaltene Mischung anschließend sterilisiert.

Alternativerweise kann eine abgemessene Menge des aktiven Bestandteiles in eine Phiole als diskrete Einheit eingebracht werden, und die Phiole und ihr Inhalt kann sterilisiert und versiegelt werden. Wenn es erwünscht ist, kann in einer zweiten Phiole ein geeignetes Verabreichungshilfsmittel zur Vermischung mit der genannten aktiven Komponente zur Verfügung gestellt werden, so dass die Inhaltsstoffe beider Phiole unmittelbar vor der Anwendung zur Verabreichung miteinander vereinigt und gemischt werden können.

Topische Anwendungen: Pulver und andere feste Einheitsdosierungsformen können formuliert werden, indem man die erfindungsgemässe aktive Komponente mit einem geeigneten Trägermaterial, wie zum Beispiel Talkum, Bentonit, Kieselsäure, Polyamidpulver, tierischen und pflanzlichen Fetten, Wachsen, Paraffinen, Stärke, Tragant, Cellulosederivaten, Polyethylenglykolen, Silikonen und Zinkoxid oder Mischungen davon, kombiniert.

Flüssige und halbflüssige Formulierungen können andererseits hergestellt werden in der Form von Suspensionen, Lösungen, Salben, Pasten, Cremes und Gelen, durch Kombination eines aktiven Bestandteiles mit derartigen Trägermaterialien, wie zum Beispiel Polyethylenglykol, pflanzlichen und Mineralölen oder Alkoholen, wie zum Beispiel Isopropanol und ähnlichem.

Zusätzlich zu den oben erwähnten Trägermaterialien können die Formulierungen auch ebenso andere Excipienten enthalten, wie zum Beispiel Emulgatoren, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Odorantien (geruchsbildende Stoffe), und ähnliches.

Der pH-Wert der Formulierungen sollte Werte erreichen, welche für die Applikation auf normale Haut geeignet sind, das heisst, die Formulierung sollte einen pH-Wert im Bereich von etwa 6–6,5 aufweisen, und es können Pufferstoffe der Zusammensetzung zugefügt werden, um diesen pH Bereich zu erreichen und aufrechtzuerhalten. Typisch für einen Puffer, welcher für diese Zwecke anwendbar ist, ist beispielsweise eine wässrige Mischung aus Essigsäure und Natriumlactat. Das Wasser, das zur Herstellung dieses Puffers angewandt wird, sollte destilliertes oder demineralisiertes Wasser sein, um eine dermatologische Verträglichkeit zu gewährleisten.

Die vorliegende Erfindung sei nun anhand von Beispielen, die bevorzugte Ausführungsformen betreffen, näher beschrieben.

Beispiel 1:

(DIHYDRO-N-METHYL-2H-1,2-OXAZIN-3(4H)-OXO-4-YL)TRIPHENYLPHOSPHONIUM BROMID5 Stufe A: Dihydro-4-brom-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-on

Zu einer Mischung aus 510 g (6,1 Mol) N-Methylhydroxylamin-Hydrochlorid, gelöst in 750 ml destil-

10 liertem Wasser und 469 g (6 Mol) 51,2%-iger Natriumhydroxidlösung, die in einem 22 Liter Rundkolben gerührt wurde und in einem Eiskochsalzbad (-5°C) gekühlt wurde, wurden 3 ml 0,04%-iger Phenolrotlösung, 50 g (0,22 Mol) Benzyltriethylammoniumchlorid und 12 Liter Methylenchlorid, das auf -7°C vorge-

15 kühlt war, zugefügt. Die erhaltene Mischung hatte eine Rosafarbe. Eine Lösung, enthaltend 1590 g (6 Mol) 2,4-Dibrombutyrylchlorid, verdünnt mit 2 Liter Methylenchlorid, wurde in einen Tropftrichter eingefüllt, und 470 g (6 Mol) einer 51,2%-igen Natriumhydroxidlösung wurden in einem zweiten Tropf-

20 trichter eingefüllt. Die Zugabe von 2,4-Dibrombutyrylchloridlösung zu der Mischung, bewirkte eine Änderung der Farbe auf Hellgelb, und nachdem die ersten 25 ml zugefügt worden waren, wurde die Zugabe von Natriumhydroxid begonnen. Das Säurechlorid wurde mit einer Geschwindigkeit von 1 ml pro Minute. Die gelbe Farbe der Reaktionsmischung wurde aufrechterhalten, und die Reaktionsmischung wurde dauernd mit hoher Ge-

25 schwindigkeit gerührt, während man die Temperatur unterhalb 5°C hielt. Die gesamte Zugabe erforderte ungefähr fünf Stunden.

Sodann wurde Natriumcarbonat (53 g, 5 Mol) zugegeben, und die Reaktionsmischung nahm eine Rosafarbe an, welche während fünf Minuten aufrechterhalten wurde. In zwanzigminütigen Intervallen wurden Portionen von 53 g wasserfreiem Natriumcarbonat zugegeben bis eine Totalmenge von 318 g (3 Mol) zugegeben worden war. Die Temperatur wurde auf unter 5°C gehalten, und nach zehn Stunden wurden zusätzlich 318 g (3 Mol) Natriumcarbonat in Portionen zu je 53 g zugefügt, und anschliessend

25 fügte man 1 Liter Wasser zu. Die Reaktionsmischung wurde sodann auf Zimmertemperatur erwärmt gelassen, und man rührte während weiteren 64 Stunden. Zwei Liter 10%-iger Schwefelsäure wurden zugefügt, und anschliessend fügte man 6 Liter Wasser zu. Die organische Phase wurde abgetrennt, und die wässrige Phase wurde mit 4 Litern Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

30 wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und über eine kurze Kolonne, die mit Silicagel (1,5 kg) gefüllt war, chromatographiert und mit Essigsäureethylester eluiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde sodann auf Silicagel chromatographiert, wodurch man 483 g (2,48 Mol) sirupartiges Dihydro-4-brom-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-on erhielt.

35 Stufe B: (Dihydro-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)oxo-4-yl)-triphenylphosphoniumbromid:

Eine Lösung, enthaltend 5,4 g (28 Mmol) Dihydro-4-brom-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-on, 7,5 g (29 Mmol) Triphenylphosphin und 15 ml Tetrahydrofuran, wurde auf 55°C unter Rühren in einer Stickstoffat-

40 mosphäre während 17 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt und filtriert. Der gesammelte Niederschlag wurde nacheinander mit Tetrahydrofuran und Äther gewaschen und luftgetrocknet, und so erhielt man 4,8 g (11 Mmol) (Dihydro-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)oxo-4-yl)triphenylphosphoniumbromid mit einem Schmelzpunkt von 206°C als Ausbeute.

¹HNMR(CDCl₃) γ 2.12(m,1H), 2.92(m,1H), 3.09(s,3H), 4.17(m,1H), 4.66(m,1H), 7.18(m,1H), 7.61–8.05(m,15H).

45 IR(KBr)cm⁻¹ 3405 (breit, w), 2770(w), 1653(w), 1626(s), 1482(w), 1437(ms), 1180(w), 1110(m), 1032(w), 746(mw).

Unter Anwendung der Verfahrensweisen aus Beispiel 1, der Stufen A und B, können andere Phosphoniumhalogenide erhalten werden. Die folgende Gleichung veranschaulicht diese Verfahrensweise:

50

55

60

65

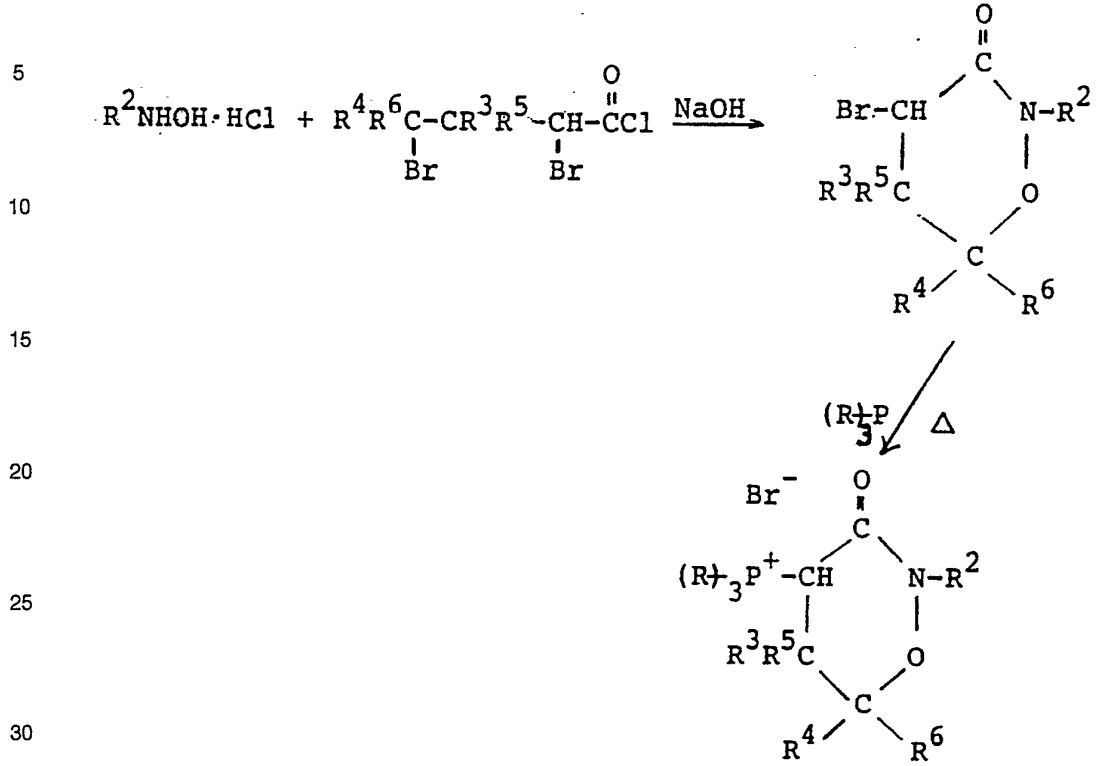
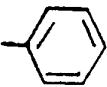
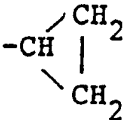

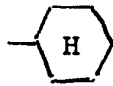
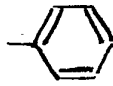


Tabelle I

Bei- spiel	R	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
5 2	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	-CH ₃
10 3	-CH ₃	-CH ₃	H	-CH ₂ CH=CH ₂	H
15 4		-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	-CH ₃
20 5	-CH ₃	H		H	H
25 6	-CH ₃	-CH ₃	H	H	H
30 7		-CH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃
35 8		-CH ₃	H	H	H
40 9		-CH ₃	H	-CH ₃	-CH ₃

Im folgenden Beispiel wird ein Verfahren veranschaulicht, bei dem die erfindungsgemässen Produkte als Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmakologisch aktiven Produkten angewandt werden, wie sie in der U.S. Patentschrift Nr. 4 892 870 beschrieben sind.

Beispiel 10:

DIHYDRO-4-(3,5-DI-TERT-BUTYL-4-HYDROXYBENZYLIDEN)-N-METHYL-2H-1,2-OXAZIN-3(4H)-ON:

(Dihydro-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-yl)triphenylphosphoniumbromid (323 g, 0,71 Mol), 160 g (683 Mmol) 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxybenzaldehyd, 200 ml Triethylamin (1,43 Mol) und 3 Liter absoluter Alkohol wurden während 18 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde sodann auf 42°C erwärmt, und man rührte während einer weiteren Stunde, engte sodann im Vakuum auf ein Volumen von 1,5 Litern ein. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde die eingeengte Mischung filtriert und nacheinander mit einer 10%-igen Aethanol-Hexanmischung und Wasser gewaschen. Das so erhaltene Produkt wurde luftgetrocknet, wodurch man 140 g Dihydro-4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyliden)-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-on erhielt, das ein entzündungshemmendes Mittel ist, wie es in der U.S. Patentschrift Nr. 4 892 870 beschrieben wird.

Um die Produktausbeute zu verbessern, wurde das Filtrat, das im vorangegangenen Verfahrensschritt erhalten wurde, eingeengt, filtriert, mit Methylenchlorid verdünnt, mit verdünnter Salzsäure gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, erneut eingeengt und chromatographiert. Auf diese Weise wurde eine zusätzliche Ausbeute von 20 g Dihydro-4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyliden)-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-on erhalten.

Die folgenden bevorzugten Ausführungsformen veranschaulichen die Herstellung von typischen Einheitsdosierungsformen, und es sei als selbstverständlich dargestellt, dass auch andere aktive Bestandteile, Exciplienten und Trägermaterialien ebenso eingesetzt werden können um eine Vielzahl anderer Formulierungen herzustellen um orale und/oder parenterale Verabreichung zu gewährleisten.

Beispiel 11:Trocken gefüllte Kapseln:

5 Eine trocken gefüllte Kapsel wird hergestellt durch Vermischung der folgenden Bestandteile:

	Rezepturbestandteil	Mg. pro Kapsel
10	(Dihydro-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-yl) triphenylphosphoniumbromid	500
	Lactose	225
	Magnesiumstearat	10

15 Das (Dihydro-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-yl)-triphenylphosphoniumbromid wird zu einem Pulver der Feinheit Nr. 60 zerkleinert. Lactose und Magnesiumstearat werden durch ein Beuteltuch der Nr. 60 auf das Pulver aufgebracht, und die vereinigten Rezepturbestandteile werden während zehn Minuten miteinander vermischt und in eine geeignete Gelatinekapsel eingefüllt.

20 Beispiel 12:Verpresste Tabletten:

25 Eine verpresste Tablette, die zum Schlucken geeignet ist, wird durch Mischen der folgenden Rezepturbestandteile hergestellt:

	Rezepturbestandteil	Mg. pro Tablette
30	(Dihydro-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-yl) triphenylphosphoniumbromid	200
	Lactose (U.S. Nr. 80 Pulver)	100
	Maisstärke	50
35	Magnesiumstearat	5

40 Das (Dihydro-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-yl)-triphenylphosphoniumbromid und Lactose werden gründlich miteinander vermischt und zusammen mit Stärkepaste granuliert. Die granulierten Zusammensetzung wird durch ein Sieb Nr. 14 gesiebt, während das Granulat noch feucht ist, und man trocknet bei 45°C in einem Ofen. Nach vollständiger Trocknung wird das getrocknete Material mehrmals durch ein Sieb Nr. 14 gesiebt und es wird Maisstärke zugegeben, indem man diese durch ein Beuteltuch Nr. 90 zusetzt. Diese Kombination von Rezepturbestandteilen wird vermischt und Magnesiumstearat wird durch ein Beuteltuch Nr. 60 zugefügt. Die so erhaltene Mischung wird zu einer homogenen Masse vermischt und zu Tabletten verpresst, die 355 mg pro Stück wiegen.

45 Beispiel 13:Oral verabreichbare Flüssigkeit:

50 Eine flüssige Formulierung, die für orale Verabreichung geeignet ist, wird aus den folgenden Rezepturbestandteilen hergestellt:

55

60

65

	Rezepturbestandteil	Gramm bzw. ml pro Dosis
5	(Dihydro-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-yl)triphenylphosphoniumbromid	150 g
	Saccharose	200 g
	Glucose	100 g
10	Zitronensäure	13 g
	Natriumbenzoat	1.0 g
	konzentriertes Orangenöl	0,2 ml
15	gereinigtes Wasser (U.S. Pharmakopöe) ad	1000 ml

Saccharose und Glucose werden in 400 ml Wasser unter Erwärmen gelöst, und nach Abkühlen der Lösung auf Zimmertemperatur werden Zitronensäure, Natriumbenzoat und konzentriertes Orangenöl zugefügt. Die Lösung wird auf ein Volumen von etwa 900 ml verdünnt, indem man Wasser und (Dihydro-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-yl)triphenylphosphoniumbromid zufügt. Die Lösung wird sodann filtriert und auf ein Volumen von 1000 ml verdünnt, wodurch man eine Flüssigkeit erhält, die für die orale Verabreichung geeignet ist.

Beispiel 14:

Entzündungshemmende Aktivität:

Die akute entzündungshemmende Aktivität wurde ermittelt, indem man den Carrageen-induzierten Pfotenödem Test (carrageenan-induced paw edema test), der von C.A. Winter, et al in Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., III, Seite 544 (1962) beschrieben wurde, anwandte.

Männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden in zwei Gruppen von je sechs Ratten eingeteilt. Die Pfoten-Volumina wurden bestimmt, indem man die Verdrängung von Quecksilber bestimmte, und alle Ratten wurden mit der Testverbindung, die in 0,25%-iger Methylcellulose suspendiert war, behandelt. Eine Stunde nach der Behandlung mit den Testverbindungen wurde in die linke hintere Pfote 0,1 ml Carrageen-Lösung (1% in destilliertem Wasser) in die Fuss-Sohle eingespritzt. Drei Stunden nach der Carrageen-Injektion wurde das Volumen der Pfoten, die die Injektion erhielten, nochmals bestimmt. Gruppen-Mittelwerte wurden ebenso bestimmt, und der Medikamenteneffekt wurde als Prozentsatz der Inhibition des Hinterpfotenödems gemäss der folgenden Gleichung ermittelt:

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{\text{(Mittelwert des Oedems in der Vergleichsgruppe - Mittelwert des Oedems in der Experimentalgruppe)}}{\text{Mittelwert des Oedems in der Vergleichsgruppe}} \times 100$$

Die Resultate dieser Untersuchung sind in der Folge wiedergegeben. Die Testverbindungen waren das Produkt aus Beispiel 1, nämlich (Dihydro-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-yl)triphenylphosphoniumbromid und ein bekanntes entzündungshemmendes Mittel, nämlich Aspirin.

Tabelle IV

	Verbindung	Dosierung	% Inhibition
55	Beispiel 1	100 mg/kg	62
	Aspirin	100 mg	50
	Vergleichsgruppe	--	0

60

65

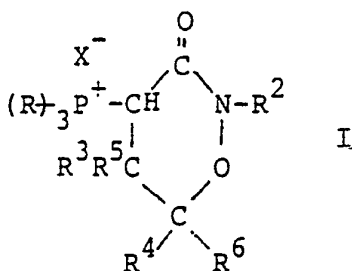
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I

5

10

15



wobei in dieser Formel

R ein Substituent ist, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche Niederalkyl, einkerniges Cycloalkyl mit 3–7 Kohlenstoffatomen und einkerniges und zweikerniges Aryl umfasst und

20

R² – R⁶ gleiche oder verschiedene Substituenten sind und aus der Gruppe ausgewählt werden, die Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl und Niedercycloalkyl umfasst und

X⁻ ein Halogenid ist.

2. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Substituent R eine einkernige Arylgruppe ist.

25

3. Verbindung gemäss Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Substituent R eine Phenylgruppe ist.

4. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Substituent R aus der Gruppe ausgewählt wird, die Phenyl, Alkylphenyl- und Alkoxyphenylgruppen umfasst.

30

5. Verbindung gemäss einem der Patentansprüche 1–4, dadurch gekennzeichnet, dass

R² Niederalkyl bedeutet und die Reste

R³ – R⁶ Wasserstoff sind.

35

6. Verbindung gemäss einem der Patentansprüche 1–5, dadurch gekennzeichnet, dass X⁻ Bromid ist.

7. Verbindung gemäss einem der Patentansprüche 1–6, dadurch gekennzeichnet, dass sie das (Dihydro-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-yl)triphenylphosphoniumbromid ist.

40

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie als aktiven Bestandteil eine Verbindung der Formel I

45

50

enthält, wobei in dieser Formel

55

R ein Substituent ist, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche Niederalkylgruppen, einkernige Cycloalkylgruppen mit 3–7 Kohlenstoffatomen, einkernige Arylgruppen und zweikernige Arylgruppen umfasst,

R² – R⁶ gleiche oder verschiedene Substituenten sind und aus der Gruppe ausgewählt werden, die Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl und Niedercycloalkyl umfasst und

60

X⁻ ein Halogenid ist, und dass sie ein pharmazeutisch annehmbares Trägermaterial enthält.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der aktive Bestandteil eine Verbindung der Formel I ist, in welcher R eine einkernige Arylgruppe ist.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der aktive Bestandteil (Dihydro-N-methyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-oxo-4-yl)triphenylphosphonium-bromid ist.

65

70