

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 832784 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **832784**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **02.08.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.08.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **05.02.1984**

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

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

04.08.1982 DE P_3229122.1

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Bayer Aktiengesellschaft, 51368 Leverkusen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Niemers, Ekkehard, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Grytzmann, Rudi, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

3 •Busse, Wolf-Dieter, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Meyer, Horst, BRD, SAKSA, (DE)

5 •Mardin, Mithat, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Kondensoituja 4H-1,4-bentsotiazineja, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineina.

Kondenserade 4H- 1,4-benzotiaziner, förfarande för deras framställning och deras användning som läkemedel.

Kondensoituja 4H-1,4-bentsotiatsiineja, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineina.

Tämä keksintö koskee kondensoituja 4H-1,4-bentsotiatsiineja, menetelmiä niiden valmistamiseksi, niiden käyttöä lipoksigenaasi-inhibiittoreina, niitä sisältäviä lääkkeitä ja näiden valmistusta.

On tunnettua, että lipoksigenaasi-entsyymin muodostamat arakidonihappo-leukotrieenien metaboliitit ja "slow reacting Substance of Anaphylaxis" (SRS-A) ovat osallisina tulehduksellisten ja allergisten prosessien synnyssä, vrt. esim. E.J. Goetzl, Immunology 40 709 (1980) ja Medical Clinics of North America 65, 809 (1981).

Tunnetut lipoksigenaasi-inhibiittorit, kuten nor-dihydroguareettihappo, 3-amino-1-(3-trifluorimetyyli)pyratsoliini, fenidoni ja 5,8,11,14-eikosatetraeenihappo ovat joko samanaikaisesti syklo-oksigenaasi-inhibiittoreita tai vaikuttavat vasta erittäin suurina konsentraatioina. Arakidonihappometabolismin syklo-oksigenaasi-entsyymin inhibitio aiheuttaa täydellisen prostaglandiinisynteesi-inhibition ja stimuloi siten lipoksigenaasisynteesiä, mistä on seurauksena ruoansulatushäiriöt, tulehdustaipumus ja astma. Lisäksi tunnetuilla lipoksigenaasi-inhibiittoreilla, kuten 3-amino-1-(m-trifluorimetyylifenyyli)pyratsoliini-2:lla on systeemisesti (esim. oraalisesti) nautittuna jo itsellään myrkkysivuvaikutuksia. Siten on olemassa tarve kehittää oraalisesti vaikuttavia yhdisteitä, joilla ei ole näitä ei-toivottuja sivuvaikutuksia.

Keksinnön mukaiset kondensoidut 4H-1,4-bentsotiatsiinit inhiboivat yllättäen lipoksigenaasia jo sellaisina konsentraatioina, joissa vaikutus syklo-oksigenaasiin on vähäinen.

Keksinnön mukaiset yhdisteet edistävät yllättäen myös prostasykliinisynteesiä valtimoverisuonissa in vitro, mikä saattaa johtua niiden lipoksigenaasi-inhibitiovaiku-

tuksesta. Tämä vaikutus on näillä yhdisteillä vahvempi kuin mainitulla lipoksigenaasi-inhibiittorilla, 3-amino-1-(m-trifluorimetyylifenyyli)pyratsoliini-2:lla (Proc. of British Pharmacological Society 920 P (1981)). Kek-

5 sinnön mukaiset yhdisteet stimuloivat prostasykliinisyn-

teesiä kaniinin aortan suikaleilla.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on myös tulehduk-

senvastainen vaikutus karrageeni-indusoidussa turvotus-

kokeessa, kun niitä annetaan systeemisesti, varsinkin

10 oraalisesti, tai paikallisesti, varsinkin ihonalaisesti.

Niillä on myös antimetastaasivaikutus.

Keksinnön mukaiset lipoksigenaasi-inhibiittorit, kondensoidut 4H-1,4-bentsotiatsiinit ovat siten lääkeainei-

ta, joita voidaan käyttää tulehdusten, allergisten ja

15 sydän-verisuonitautien käsittelyyn. Niitä voidaan käyttää

varsinkin tulehdus- ja reumalääkkeinä, verisuonien kove-

tustaudin vastaisina, veritulpan muodostusta ehkäisevinä,

niveltulehdus-, astma- ja allergialääkkeinä, metastaasien

muodostusta ehkäisevinä ja mahaa suojaavina lääkkeinä.

20 Muista käyttöaloista voidaan mainita käsittely

ja ehkäisy aivojen verettömyystapauksissa ja ohimenevissä

verettömyyskohtauksissa, sydäninfarktissa, halvauksissa

ja rytmihäiriöissä. Yhdisteet soveltuvat myös ihmisten

perifeeristen verisuonitautien ja verenkiertohäiriöiden

25 käsittelyyn.

Keksinnön kohteena ovat siten seuraavassa määritel-

lyn kaavan I mukaiset yhdisteet, seuraavassa esitetyt

menetelmät kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,

yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttö sairauksien

30 torjuntaan, erityisesti niiden käyttö lipoksigenaasi-inhi-

biittoreina, tulehduksenvastaisina ja/tai metastaasien

vastaisina aineina sekä lääkkeet, jotka sisältävät ainakin

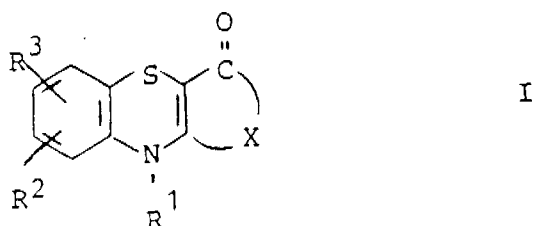
yhtä yleisen kaavan I mukaista yhdistettä, ja menetelmä

vähintään yhtä kaavan I mukaista yhdistettä sisältävien

35 lääkkeiden valmistamiseksi saattamalla yleisen kaavan I

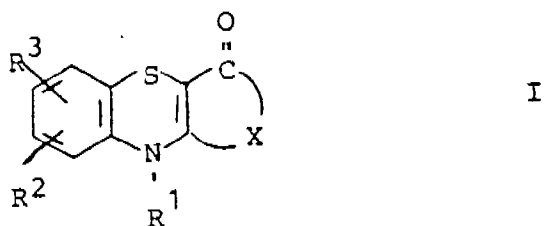
mukainen yhdiste yhdessä mahdollisten tavanomaisten apu- ja kantaja-aineiden kanssa sopivaan käyttömuotoon.

Keksinnön kohteena ovat kondensoidut 4H-1,4-bentsotiatsiinit, joiden yleinen kaava on



jossa R^1 on vety tai mahdollisesti substituoitu alkyyli, R^2 ja R^3 ovat vety, mahdollisesti substituoitu alkyyli, halogeeni, nitro, syaani, alkyyylisulfonyyli, aryyylisulfonyyli, hydroksi, asyylioksi, ja R^2 ja R^3 voivat olla samoja tai erilaisia, jolloin R^2 tai R^3 ei kuitenkaan voi tarkoittaa bromia tai R^2 ja R^3 eivät voi molemmat samanaikaisesti olla vetyjä, X on alkyleeni (2 - 4 C-atomia), jossa voi olla yksi tai useampia substituentteja, nimittäin alkyyli, alkoksi, aryyli, fluori tai alkoksikarbonyyli, ja jonka yksi metyleeniryhmä voi olla korvattu O:lla, S:llä, SO:lla, SO₂:lla, NH:lla tai N-alkyyylillä.

Keksinnön kohteena ovat lisäksi kondensoidut 4H-1,4-bentsotiatsiinit, joiden yleinen kaava on



jossa R_1 on vety tai mahdollisesti substituoitu alkyyli, R_2 , R_3 ovat vety, mahdollisesti substituoitu alkyyli, halogeeni, nitro, syaani, alkyyylisulfonyyli, aryyylisulfonyyli, hydroksi, alkoksi, asyylioksi, ja X on alkyleeni (2 - 4 C-atomia), jossa on yksi tai useampi alkyyli-,

alkoksi-, aroyyli-, fluori- tai alkoksikarbonyylisubstituentti, jolloin alkyleeniryhmän yksi metyleeniryhmä voi olla korvattu O:lla, S:llä, SO₂:lla SO:lla, NH:lla tai N-alkyyllillä, käytettäväksi sairauksien torjuntaan, erityisesti lipoksigenaasi-inhibiittoreina, tulehduksentautaisina ja/tai metastaasienvastaisina aineina, lisäksi sisällytettyinä lääkkeisiin ja näiden 4H-1,4-bentsotiat-
siinien käyttö sairauksien torjuntaan.

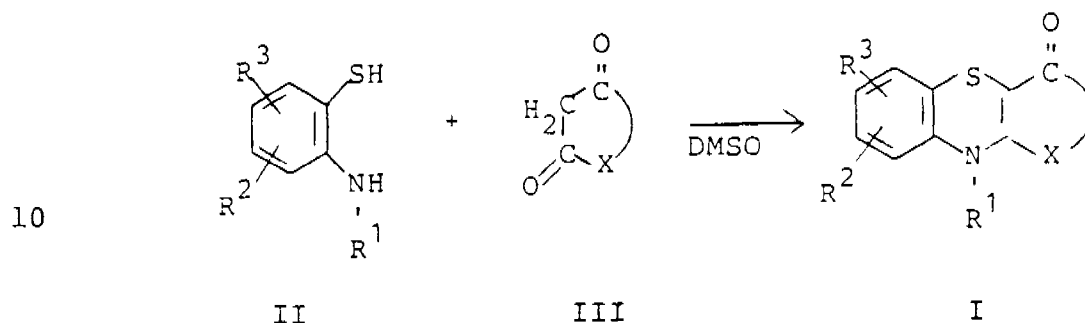
Yleisessä kaavassa I mahdollisesti substituoitu
10 alkyyli R^1 , R^2 tai R^3 on suora tai haarautunut alkyyli,
jossa on edullisesti 1 - 8, varsinkin 1 - 4 hiiliatomia.
Esimerkkejä ovat mahdollisesti substituoitu metyyli, etyy-
li, n- ja isopropyyli, n-, iso- ja tert-butyli.

Alkyyliaryhmissä R^1-R^3 voi olla 1 - 3 substituent-
tia, joista mainittakoon seuraavat: halogeeni, dialkyyli-
amino, pyrrolidino, piperidino, mahdollisesti substitu-
oitu aryyli, alkoksi, alkyyli-
tio, alkyylisulfinyyli, al-
kyylisulfonyyli, $-CO-R^4$, jossa R^4 on alkyyli, mahdolli-
sesti substituoitu aryyli, hydroksi, alkoksi, amino,
alkyyliamino, dialkyyliamino, pyrrolidino, piperidino,
morfolino.

Mahdollisesti substituoitu aryyli R^4 ja alkyyliryhmien R^1-R^3 substituentti aryyli sisältää aryyliosassa edullisesti 6 - 20 hiiliatomia. Esimerkkeinä mainittakoon fenyyli ja naftyyli. Aryyliryhmässä voi olla 1 - 3 substituenttia, edullisesti yksi o-, m- tai p-asemassa oleva halogeeni-, alkyyl-, alkoksi-, trifluorimetyyli- tai nitrosubstituentti.

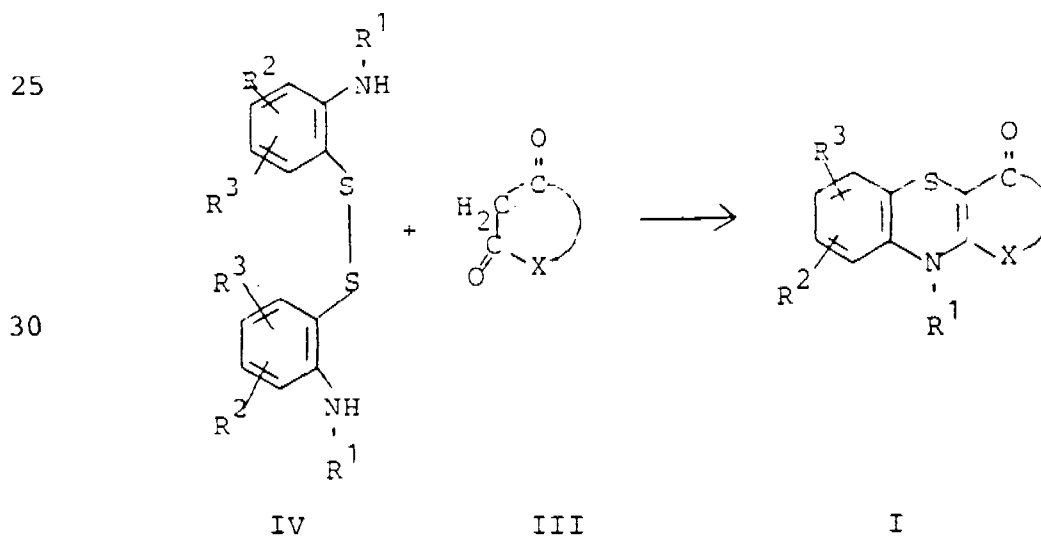
30 Mahdollisesti substituoitu alkoksi R^2 ja R^3 ja
X:n substituentti voi olla suora tai haarautunut alkoksi,
jossa on edullisesti 1 - 8, varsinkin 1 - 4 hiiliatomia.
Alkoksiryhmässä voi olla 1 - 3 substituenttia, edullises-
ti yksi halogeeni- (varsinkin fluori tai kloori), aryyli-
(mahdollisesti substituoitu), hydroksi-, alkoksi-, alkyy-
35 litio- tai syaanisubstituentti.

Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan keksinnön mukaisesti valmistaa saattamalla kaavan II mukainen 2-aminotiofenoli reagoimaan kaavan III mukaisen dimetyylisulfoksidin kanssa (vrt. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1976, 1146 - 49).



Kaavojen II ja III mukaiset yhdisteet ovat kirjallisuudesta tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa kirjallisuudesta tunnettujen menetelmien mukaisilla menetelmillä. Reaktiolämpötila voi olla 50 - 200°C, edullisesti se on 100 - 150°C. Joissakin tapauksissa on edullista suorittaa reaktio ehkäisten hapen pääsy.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan lisäksi valmistaa saattamalla kaavan IV mukainen disulfidi reagoimaan kaavan III mukaisen dikarbonyyliyhdisteen kanssa [vrt. Phosphorus and Sulfur 3, 309 - 314 (1977)]⁷.



Reaktiossa käytetään katalysaattorina happoa (esim. p-tolueenisulfonihappo). Liuottimena voidaan käyttää bentseeniä, tolueenia, pyridiiniä, dimetyylisulfoksidia tai dimetyyliformamidia.

5 Reaktiolämpötila voi olla 20 - 180°C, edullisesti 35 - 150°C.

Edullisesti reaktio suoritetaan ehkäisten hapen pääsy.

10 Reaktio suoritetaan useimmiten käyttäen lähtöaineita ekvivalenttisina määrinä, dikarbonyyliyhdistettä voidaan myös joskus käyttää ylimäärin (110 %:iin asti).

Sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R¹ on alkyylili (mahdollisesti substituoitu), voidaan valmistaa vastaavista yhdisteistä, joissa R¹ on vety, 15 tavanomaisin alkylointimenetelmin, esimerkiksi reaktiossa CH₃J:n, C₂H₅Br:n tai ω-bromiasetofenonin kanssa.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden lipoksigenaasi-inhibitio-ominaisuudet osoitetaan menetelmällä, jonka ovat esittäneet Bailey et al., Journal of Biol. Chemistry 20 255, 5996 (1980), ja Blackwell ja Flower, Prostaglandins 16, 417 (1978). Tässä koemenetelmässä käytetään radioaktiivisesti merkityn arakidonihapon metabolismia pestyillä ihmisen verihiutaleilla. Tässä in vitro kokeessa radioaktiivisesti merkityt metaboliitit uutetaan reaktioseoksesta ja erotetaan ohutkerroskromatografisesti. Autordiogarmmi luetaan ohutkerrosskannerilla. Näissä koeolosuhteissa merkityt metaboliitit erotetaan reagoimattomasta arakidonihaposta ja niiden määrä voidaan määrittää kvantitatiivisesti. Radioaktiivisuuden jakautuminen metaboloitumisessa muodostuneille syklo-oksigenaasituotteille, tromboksaani B₂:lle (TBX₂) ja 12-hydroksi-5,8,10-heptadekatrieenihapolle (HHT) inhibiittorien vaikutuksesta on entsyymien inhibiitiovaikutuksen mittana.

35 Keksinnön mukaisten yhdisteiden lipoksigenaasi-inhibitio voidaan mitata HETE-synteesin inhiboimisella.

On osoittautunut, että vaikutusta TXB_2 -synteesiin ja HHT-synteesiin ei esiinny, kun sen sijaan arakidonihapon reaktio vähenee. Kuten seuraavasta taulukosta voidaan nähdä, keksinnön mukaisilla yhdisteillä on merkitsevä inhibitiovaikutus verihiutalelipoksigenaasiin (HETE-synteesi) (vrt. taulukko 1).

Analogisesti edellä olevan kanssa keksinnön mukaisten yhdisteiden lipoksigenaasi-inhibitiovaikutus voidaan osoittaa myös valkosolujen suhteen.

Ihmisen ja kaniinin monimuotoiset valkosolut metaboloivat arakidonihapon 5-hydroksi-5,8,11,14-eikosatetraeenihapoksi (5-HETE) ja leukotrieeni- B_4 :ksi (5S,12R-dihydroksi-6-cis,8,10-trans-14-cis-eikosatetraeenihappo). 5-HETE:n ja leukotrieeni- B_4 :n vapautumisen inhibitio valkosoluista on keksinnön mukaisten yhdisteiden lipoksigenaasi-inhibitiovaikutuksen mittana. (vrt. taulukko 1).

Koe ihmisen valkosoluilla suoritetaan menetelmällä, jonka ovat kuvanneet Borgeat ja Samuelsson (J. Biol. Chem. 254, 2643, 1979, ja Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76, 2148, 1979), ja koekaniinin valkosoluilla menetelmällä, jonka ovat esittäneet Walker ja Parish (Inter, Archs. Allergy appl. Immun. 66, 83, 1981).

Prostasykliiniä stimuloiva vaikutus osoitettiin määrittämällä prostasykliinin vapautuminen 1 tunnin inkuboinnin jälkeen keksinnön mukaisen yhdisteen kanssa kaniinin aortan suikaleista (analogisesti Moncadin et al., Lancet 1977, I, 18, esittämän kanssa) ja sen jälkeen määrittämällä radioimmunologisesti stabiili prostasyklinimetaboliitti, 6-keto-PGF 1 (B.M. Peskar et al. FEBS Letters 121, 25, 1980).

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat vaikuttavia myös in vivo. Tämä vaikutus määritetään mittaamalla valkosolumigraation estyminen sinänsä tunnetulla tavalla (vrt. Higgs et al., Biochemical Pharmacology 28, 1959, (1959) ja Eur. J. Pharmacol. 66, 81 (1981)).

Uudet vaikuttavat aineet saattaa tunnetulla tavalla tavanomaisten koostumusten muotoon, kuten tablettien, kapselien, drageiden, pillerien, rakeiden, aerosolien, siirappien, emulsioiden, suspensioiden ja liuosten muotoon, käyttämällä inerttejä, myrkyttömiä farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantaja-aineita tai liuottimia. Valmisteissa terapeuttisesti vaikuttavaa ainetta tulee tällöin olla noin 0,5 - 90 paino-% koko seoksen painosta, so. määrinä, jotka riittävät ilmoitetun annostusalueen saavuttamiseen.

Koostumuksia valmistetaan esimerkiksi laimentamalla vaikuttavia aineita liuottimilla ja/tai kantaja-aineilla, mahdollisesti käyttäen mukana emulgointi- ja/tai dispergointiaineita, jolloin esim. veden ollessa laimentimena voidaan mahdollisesti käyttää lisäliuottimina orgaanisia liuottimia.

Apuaineista voidaan esimerkkeinä mainita:

Vesi, myrkyttömät orgaaniset liuottimet, kuten parafiinit (esim. maaöljyfraktiot), kasviöljyt (esim. maapähkinä- tai seesamöljy), alkoholit (esim. etyylialkoholi, glyseroli), glykolit (esim. propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli), N-alkyylipyrrolidonit, kiinteät kantaja-aineet, kuten esim. luonnon kivijauheet (esim. kaoliinit, savet, talkki, liitu), synteettiset kivijauheet (esim. hienojakoinen piihappo, silikaatit), sokeri (esim. ruoko-, mainto- ja rypälesokeri), emulgointiaineet, kuten ei-ioniset, anioniset emulgointiaineet (esim. polyoksietyleni-rasvahappoesterit, polyoksietyleni-rasvaalkoholieetterit, alkyyylisulfonaatit ja aryylisulfonaatit), dispergointiaineet (esim. ligniini, sulfiniittijätelipeä, metyyliiselluloosa, tärkkelys ja polyvinyylipyrrolidoni) ja liukastusaineet (esim. magnesiumstearaatti, talkki, steariinihappo ja natriumlauryylisulfaatti).

Käyttö tapahtuu tavallisella tavalla, edullisesti oraalisesti tai parenteraalisesti, varsinkin ihonalaisesti. Oraalisessa lääkeannossa tabletit voivat luonnol-

lisesti sisältää tavanomaisten kantaja-aineden lisäksi myös lisäaineita, kuten natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia ja dikalsiumfosfaattia, sekä erilaisia muita lisäaineita, kuten tärkkelystä, edullisesti perunatärkkelystä, 5 gelatiinia ja muita sentapaisia aineita. Lisäksi tabletoinnissa voidaan käyttää liukastusaineita, kuten magnesiumstearaattia, natriumlauryylisulfaattia ja talkkia. Oraaliseen käyttöön tarkoitettut vesisuspensiot ja/-tai eliksiirit voivat vaikuttavien aineiden ja edellä 10 mainittujen apuaineiden lisäksi sisältää erilaisia makua parantavia aineita tai värjättyjä tai varjääviä aineita.

Paranteraaliseen lääkeantoon vaikuttavat aineet muodostaa liuoksiksi sopiviin nestemäisiin kantaja-aineisiin.

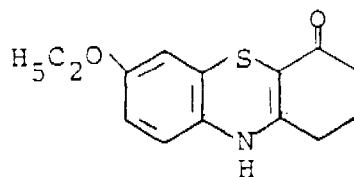
15 Yleensä on osoittautunut edulliseksi suonensisäisessä lääkeannossa vaikuttavien tulosten saamiseksi antaa noin 0,01 - 10 mg/kg, edullisesti noin 0,05 - 5 mg/kg vuorokaudessa ja oraalisisäisessä lääkeannossa noin 0,05 - 100 mg/kg, edullisesti 0,1 - 10 mg/kg vuorokaudessa.

20 Toisinaan on kuitenkin poikettava mainituista määristä riippuen potilaan painosta, lääkeenantotavasta sekä myös yksilöllisestä suhtautumisesta lääkkeeseen tai riippuen lääkekoostumuksen lajista sekä lääkeannon aikaväleistä. Joissakin tapauksissa voi siten edellä mainit- 25 tua minimimäärää pienempi määrä olla riittävä, kun taas toisissa tapauksissa mainittu yläraja on ylitettävä. Suurempien lääkemäärien käytössä on suositeltavaa antaa lääke useampina kerta-annoksina vuorokauden kuluessa. Edellä esitetty pätee yhtä hyvin sekä ihmisten että eläin- 30 ten lääkinnän ollessa kyseessä.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä lähemmin (katso myös taulukko 1):

Esimerkki 1

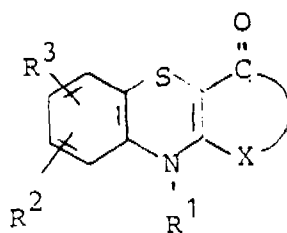
7-etoksi -1-okso-1,2,3,4-tetrahydrofenotiatsiini



5

Liuosta, joka sisälsi 5,4 g (0,016 ml) 4,4'-
 dietoksi-2,2'-ditiodianiliinia ja 3,6 g (0,032 mol) 1,3-
 sykloheksaanidionia 20 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, kuu-
 10 mennettiin 110 - 120°C:ssa tunnin ajan. Seoksen jäähdyt-
 tyä se kaadettiin 100 ml:aan vettä, ja seokseen lisät-
 tiin asetonia, jolloin syntyi sakka. Sakka imusuodatet-
 tiin ja kiteytettiin uudelleen DMF/isopropanolista. Sp.
 201 - 202°C. Saanto 5 g (59 % teoreettisesta).

15 Samalla tavalla voidaan valmistaa seuraavat yh-
 disteet:



20

Taulukko

	Esimerkki	X	R ¹	R ²	R ³	Sp.
5	2	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	H	H	253°C
	3	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	H	H	
	4	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	7-CH ₃	H	231°C
	5	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	7-Cl	H	250°C
	10	6	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-C-CH}_2\text{-} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H
7		$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-C-CH}_2\text{-} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	H	H	153°C
15	8	-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	H	
	9	-(CH ₂) ₄ -	H	H	H	
	10	-CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ -	H	H	H	
20	11	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	5-CH ₃	7-CH ₃	
	12	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	7-CN	H	
	13	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-C-CH}_2\text{-} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{C-OC}_2\text{H}_5 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	H	H	H	
25						
	14	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-C-CH}_2\text{-} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{C-OC}_2\text{H}_5 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	H	H	H	
30	15	-CH ₂ -O-CH ₂ -	H	H	H	

Taulukko (jatkuu)

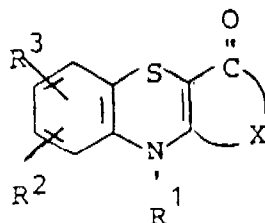
Esimerkki X		R^1	R^2	R^3	Sp.
5	16	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	H	7- NO_2	H
	17	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Ph}$	H	H
10	18	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	H	7- CH_3SO_2	H
	19	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	C_2H_5	7- CH_3	H
	20	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	H	7- OCH_3	H 213°C

Taulukko 1

Yhdiste esimer- kistä nro.		Kaniinin PMN-valkosolujen lipoksigenaasin inhibitioon tarvittava minimikonsentraatio (g/ml)
5	1	5×10^{-7} bis 10^{-6}
	2	5×10^{-7} bis 10^{-6}
10	4	5×10^{-7} bis 10^{-6}
	5	5×10^{-7} bis 10^{-6}
	8	5×10^{-7} bis 10^{-6}
15	20	5×10^{-7} bis 10^{-6}

Patenttivaatimukset:

1. Kondensoidut 4H-1,4-bentsotiatsiinit, joiden yleinen kaava on

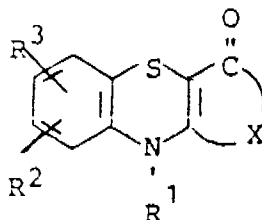


jossa

R¹ on vety tai mahdollisesti substituoitu alkyyli,
R² ja R³ ovat vety, mahdollisesti substituoitu alkyyli,
halogeeni, nitro, syaani, alkyylisulfonyyli, aryylisul-
fonyyli, hydroksi, alkoksi, asyylioksi, ja R² ja R³ voi-
vat olla samoja tai erilaisia sillä rajoituksella, ettei
R² tai R³ ole bromi, tai R² ja R³ eivät ole samanaikai-
sesti vetyjä,

X on alkyleeni (2 - 4 C-atomia), jossa voi olla yksi tai
useampi alkyyli-, alkoksi-, aryyli-, fluori- tai alkoksi-
karbonyylisubstituentti, ja alkyleeniryhmän yksi metylee-
niryhmä voi olla korvattu O:lla, S:llä, SO₂:lla, SO:lla,
NH:lla tai N-alkyyllillä.

2. Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet



jossa kaavassa

R¹ on vety tai mahdollisesti substituoitu alkyyli,
R² ja R³ ovat vety, mahdollisesti substituoitu alkyyli,
halogeeni, nitro, syaani, alkyylisulfonyyli, aryylisulfo-
nyyli, hydroksi, alkoksi, asyylioksi, ja

X on alkyleeni (2 - 4 C-atomia), jossa voi olla yksi tai

useampi alkyyli-, alkoksi, aryyli-, fluori tai alkoksi-
 karbonyylisubstituentti, ja alkyleeniryhmän yksi mety-
 leeniryhmä voi olla myös korvattu O:lla, S:llä, SO₂:lla,
 SO:lla, NH:lla tai N-alkyyllillä, käytettäväksi sairauk-
 5 sien käsittelyyn.

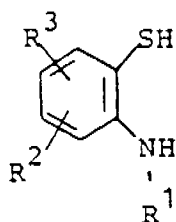
3. Patenttivaatimuksen 2 yleisen kaavan I mukais-
 ten yhdisteiden käyttö lipoksigenaasi-inhibiittoreina,
 tulehduksenvastaisina, metastaasien vastaisina, reuma-
 ja niveltulehduslääkkeinä, astma-, allergia ja/tai mahaa
 10 suojaavina lääkkeinä.

4. Lääkkeet, t u n n e t t u siitä, että ne
 sisältävät ainakin yhtä patenttivaatimuksen 2 mukaista
 yleisen kaavan I mukaista yhdistettä.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukaisten yleisen kaa-
 15 van I mukaisten yhdisteiden käyttö lipoksigenaasi-inhi-
 biittoreina, tulehdusten vastaisina, metastaasien vastai-
 sina lääkkeinä, antiflogistisina aineina, reuma-, veri-
 suonten kovettumista ehkäisevinä, veritulppia ehkäise-
 vinä, niveltulehduslääkkeinä, astma-, allergia-, mahaa
 20 suojaavina lääkkeinä ja/tai sydän-, verisuonitautilääk-
 keinä ja/tai aivoverenvuodon hoitoon.

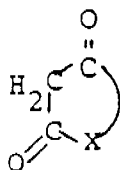
7. Menetelmä sellaisten lääkkeiden valmistami-
 seksi, jotka sisältävät ainakin yhtä patenttivaatimuksen
 2 mukaista yleisen kaavan I mukaista yhdistettä, t u n -
 25 n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 2 mukainen
 yleisen kaavan I mukainen yhdiste saatetaan sopivaan
 käyttöön käyttäen tavallisia farmaseuttisia apu- ja
 kantaja-aineita.

8. Menetelmä patenttivaatimusten 1 ja 2 mukais-
 30 ten yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,
 t u n n e t t u siitä, että 2-aminotiofenoli, jon-
 ka kaava on



II

saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaavan on



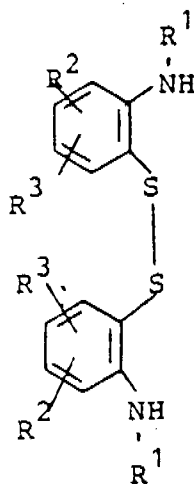
III

5

dimetyylisulfoksidissa.

9. Menetelmä patenttivaatimusten 1 ja 2 mukaisen yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, tunnettu siitä, että disulfidi, jonka yleinen kaava on

15

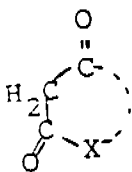


IV

20

saatetaan reagoimaan dikarbonyyliyhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava on

25



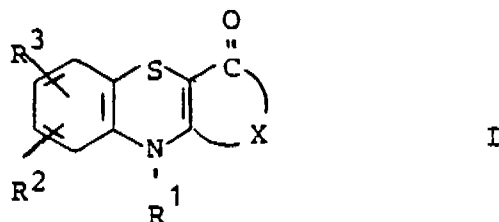
III

30

mandollisesti käyttäen reaktiossa katalyyttistä määrää happoa.

Patentkravet:

1. Kondenserade 4H-1,4-bensotiaziner med den allmänna formeln I

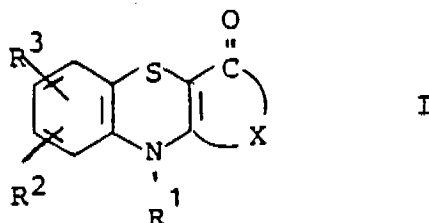


vari

R¹ står för väte och eventuellt substituerad alkyl,
 R², R³ står för väte, eventuellt substituerad alkyl,
 halogen, nitro, cyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl,
 15 hydroxi, alkoxi, acyloxi och R² och R³ kan vara lika
 eller olika med den begränsningen att R² eller R³ ej
 betyder brom eller R² och R³ kan ej samtidigt stå för
 väte,

X är alkylen (med 2-4 C-atomer), vilken kan vara
 20 substituerad en eller flera fånger med alkyl, alkoxi,
 aryl, fluor eller alkoxikarbonyl, varvid en metylengrupp
 i alkylenbryggan även kan vara ersatt med O, S, SO₂, SO,
 NH eller N-alkyl.

2. Föreningar med den allmänna formeln I



vari

R¹ står för väte och eventuellt substituerad alkyl,
 R², R³ står för väte, eventuellt substituerad alkyl,
 halogen, nitro, cyano, alkylsulfonyl, arylsulfonyl,
 35 hydroxi, alkoxi, acyloxi och

X står för alkylen (med 2-4 C-atomer), vilken kan vara
 en eller flera gånger substituerad med alkyl, alkoxi,

aryl, fluor eller alkoxikarbonyl, varvid en metylgrupp i alkylenbryggan även kan vara ersatt med O, S, SO₂, SO, NH eller N-alkyl, för användning vid bekämpning av sjukdomar.

3. Föreningar med den allmänna formeln I enligt patentkravet 2 för användning som lipoxigenasinhibitor, antiflogistika, antimetastatika, antireumatika, antiartrotika, antiastmatika, antiallergika och/eller gastroptorektiva.

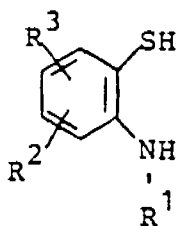
4. Läkemedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller åtminstone en förening med den allmänna formeln I enligt patentkravet 2.

5. Användning av föreningar med den allmänna formeln I enligt patentkravet 2 vid bekämpning av sjukdomar.

6. Användning av föreningar med den allmänna formeln I enligt patentkravet 2 som lipoxigenasinhibitorer, inflammationsinhibitorer, antimetastatika, antiflogistika, antireumatika, antiatherosklerotika, antitrombotika, antiartrotika, antiastmatika, antiallergika, gastroprotektiva och/eller vid kardiovakulära och/eller arebrala sjukdomar.

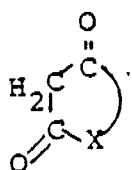
7. Förfarande för framställning av läkemedel, vilka innehåller åtminstone en förening med den allmänna formeln I enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man överför föreningar med den allmänna formeln I enligt patentkravet 2, eventuellt under användning av farmaceutiska, sedvanliga hjälp- och bärarmaterial i en lämplig administrationsform.

8. Förfarande för framställning av föreningar med den allmänna formeln I enligt patentkraven 1 och 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man bringar 2-amino-
tiofenoler med formeln II



II

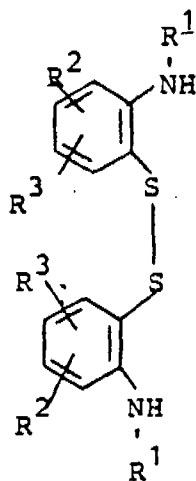
till reaktion med föreningar med formeln III



III

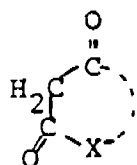
i dimetylsulfoxid.

9. Förfarande för framställning av föreningar med den allmänna formeln I enligt patentkravet 1 och 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man bringar disulfider med den allmänna formeln IV



IV

till reaktion med dikarbyl-föreningar med den allmänna formeln III



III

eventuellt under användning av katalytiska mängder av sydor.