



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **169648**

(13) **B**

(51) Int Cl⁵ **C 07 C 39/21, C 07 D 213/30, 333/16**

Styret for det industrielle rettsvern

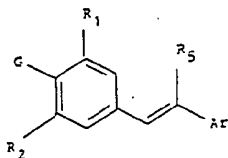
(21) Søknadsnr	891114	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	15.03.89	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	15.03.89	(30) Prioritet	21.03.88, US, 170512
(41) Alm. tilgj.	22.09.89		
(44) Utlegningsdato	13.04.92		

(71) Patentsøker	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc, 90, East Ridge, Ridgefield, CT, US
(72) Oppfinner	Edward S. Lazer, Trumbull, CT, US
(74) Fullmektig	Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) **Benevnelse** **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive arakidonsyrederivater**

(56) **Anførte publikasjoner** USA (US) patent nr. 4743606, C.A. 76: 153516s, Liebigs Ann.Chem. 730, 31-46 (1969).

(57) **Sammendrag** Forbindelser som har formel



hemmer 5-lipoksygenase og er nyttige ved behandling av inflammasjon.

Fremgangsmåte for fremstilling er gitt.

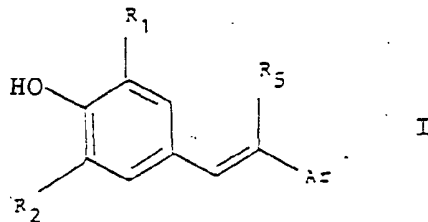
Denne oppfinnelsen gjelder fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser som er nyttige ved behandling av symptomer på immunologiske og ikke-immunologiske lidelser, så som allergi, betennelse, sjokk eller andre lidelser hvori metabolitter av arakidonsyre er innblandet.

Antigenutfordringen av sensibilisert vev, eller skade påført normalt vev ved betennessskader eller traumer, resulterer i en lang rekke vevsresponser, inkludert dannelse av forskjellige kjemiske mediatorer. En slik mediator er langsomt reagerende substans ved anafylakse (slow reactive substance of anaphylaxis) (SRS-A), hvis hovedkomponenter er leukotrienene LTC₄, LTD₄ hos mennesker og i tillegg LTE₄ hos visse andre arter. Andre viktige mediatorer er LTB₄ og andre hydrokso- og polyhydrokso-metabolitter av arakidonsyre som er identifisert som implisert ved betennelsesreaksjoner.

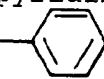
Syntese av disse mediatorene i vev krever til å begynne med dannelse av de biologiske forløpere, arakidonsyre, ved virkning av fosfolipase på cellemembranfosfolipider. Påfølgende metabolisme av arakidonsyre ved lipoksygenase-enzymmer gir de ustabile hydroperoksyecosatetraensyrer (HPETE), deretter hydroksoecosatetraensyrer (HETE) og forskjellige leukotriener, inkludert de som danner SRS-A. Arakidonsyre metaboliseres også ad den alternative cyklooksygenasevei og danner prostaglandinene og tromboksanene.

De primære farmakologiske virkninger av SRS-A omfatter kontraksjon av glatt muskulatur og øket kargjennomtrengelighet. Dens deltagelse i human allergisk astma er anerkjent i mange år. Mer nylig, har SRS-A, LTB₄ og (poly)hydroksymetabolitter av arakidonsyre blitt forbundet med sjokk, kardiovaskulær sykdom og ischemisk vevsskade.

Ifølge den foreliggende oppfinnelse, fremstilles forbindelser som har den generelle formel I



hvor

R_1 og R_2 begge uavhengig er forgrenet eller rett lavere alkyl, allyl, lavere alkoksy for eksempel metoksy, eller halogen, R_5 er hydrogen eller $-CO_2R_8$, hvori R_8 er hydrogen eller C_1 - C_3 alkyl og Ar er en eventuelt med lavere alkyl, lavere alkoksy, trifluormetyl eller halogen substituert tiofen-, pyridin- eller fenyl-ring, med det forbehold at Ar ikke er  når R_1 og R_2 begge er metyl, eller et farmasøytisk godtagbart salt eller syreaddisjonssalt av de foregående forbindelser.

I denne patentbeskrivelse betyr, hvis annet ikke er angitt, uttrykket "lavere alkyl" en alkylgruppe som inneholder 1 til 5, fortrinnsvis 1 til 3 karbonatomer; lavere "alkoksy" betyr en alkoksygruppe som inneholder opptil 5 karbonatomer, fortrinnsvis opptil 3 karbonatomer og er særlig metoksy; "halogen" betyr klor, brom eller fluor, fortrinnsvis klor, brom eller fluor.

Forbindelser fremstillet ifølge oppfinnelsen er inhibitorer av enzymet 5-lipoksygenase og kan følgelig anvendes ved behandling av betennelse eller ved lidelser der produktene av 5-lipoksygenasemetabolisme spiller en rolle, så som astma, psoriasis, reumatisk artritt og inflammatorisk tarmsykdom. Forbindelser med formel 1 hemmer også enzymet cyklooksygenase, selv om de generelt er sterkere når det gjelder å hemme 5-lipoksygenase.

Tidligere arbeider inneholder referanser vedrørende 6 forbindelser med generell formel 1, der Ar er en substituert fenylring eller pyridylring og R_1 og R_2 begge er C_1 - C_3 alkyl og en forbindelse hvori R_1 er allyl, R_2 er metoksy og Ar er fenyl.

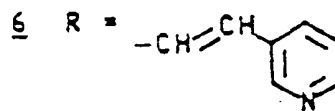
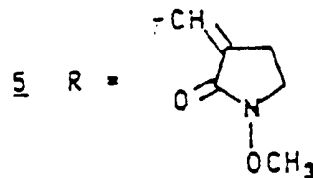
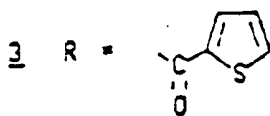
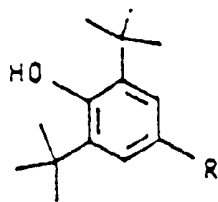
For eksempel ble en forbindelse i et tidligere arbeide (R_1 og R_2 er metyl og Ar er 4-hydroksy-3-metoksyfenyl) omtalt som dannet ved behandling av tremel fra gran med alkali (2,2M NaOH) eller hvitlut (2,1M NaOH, 0,2M Na_2S) i nærvær av 2,6-xylenol (J. Gierer et al., Acta. Chem. Scand., Ser. B, 1979, B33 (8), 580. C.A. 92:78366t, 1980). En annen forbindelse i tidligere arbeid (R_1 og R_2 er metyl, og Ar er 3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl) er en av de mange symmetriske stilben-derivater som er syntetisert ved kondensering av kloracetaldehyd med aromatiske forbindelser, fulgt av omleiring. (R. H. Sieber, Justus Liebigs Ann. Chem. 1969, 730, 31). Oksydasjon av 2,6-dialkyl-4-metylfenol med sølvkarbonat fulgt av reduksjon av det resulterende stilben-kinon med sink i eddiksyre er også rapportert å gi en slik tidligere omtalt forbindelse og en videre omtalt forbindelse hvori R_1 og R_2 er isopropyl og Ar er 3,5-diisopropyl-4-hydroksyfenyl (V. Balogh et al., J. Org. Chem., 1971, 36, 1339).

Syntese av tidligere kjente forbindelser hvori R_1 og R_2 er metyl eller R_1 er allyl og R_2 er metoksy og Ar er fenyl ved Grignard-reaksjon av fenolaldehyd med benzylmagnesiumbromid fulgt av dehydrering med kaliumhydrogensulfat er rapportert (H. D. Becker, J. Org. Chem. 1969, 34, 1211). Forbindelsene brukes som utgangsmaterialer for dehydrogenering til biskinonmetider.

To tidligere omtalte pyridylforbindelser (R_1 og R_2 er isopropyl og Ar er 2-pyridyl eller 4-pyridyl) angis å være syntetisert ved kondensering av det fenoliske aldehyd med N-acyl-pikoliniumsalter (G. N. Bogdanov et al., Khim. Geterotsikl. Soedin., 1971, 7, 1660 CA 76: 153516, 1972). Slike forbindelser angis å være nyttige som antioksydasjonsmidler og nyttige som antitumormidler.

Visse derivater av 2,6-di-t-butylfenol angis å være inhibitorer både av enzymene cyklooksygenase og 5-lipoksygenase. Alle disse er sterkere inhibitorer av cyklooksygenase enn lipoksygenase og er således nyttige først og fremst som cyklooksygenasehemmende, ikke-steroide antiinflammatoriske midler. Disse 2,6-di-t-butylfenol-

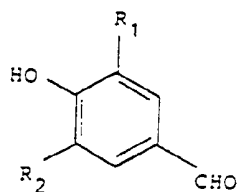
derivatene omfatter forbindelser som har de følgende formler vist nedenfor: 3 (G.G.I. Moore and K. F. Swingle, Agents Actions, 1982, 12, 674.); 4 (T. Hidaka et al., Jap. J. Pharmacol. 1984, 36, 77.); 5 (H. Shirota et al., Third International Conference, Inflammation Research Association Poster Session, Nos. 15 and 16, White Haven, Pa. 1986); og 6 (E. Lazer, U.S.S.N. 843,898).



Forbindelsene fremstillet ifølge den foreliggende oppfinnelse adskiller seg fra forbindelser som har formlene 3 til 6 ved å være sterkere og mer selektive inhibitorer av 5-lipoksygenase.

Ifølge den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med generell formel I, som omfatter

- a) for fremstilling av en forbindelse med formel 1 hvori R₅ er hydrogen, omsetning av en forbindelse med formel 7

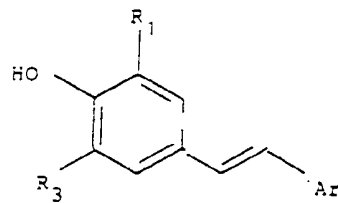


7

med en aryl- eller heteroaryl-eddiksyre 8



så det dannes en forbindelse med formel 1" som har strukturen

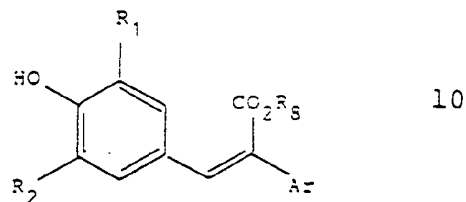


hvor Ar, R₁ og R₂ er som defineret ovenfor,

- b) for fremstilling av en forbindelse med formel 1, der R₅ er CO₂R₈, omsetning av en forbindelse med formel 7 som defineret ovenfor med en aryl- eller heteroaryl-eddiksyreester som har formel 9



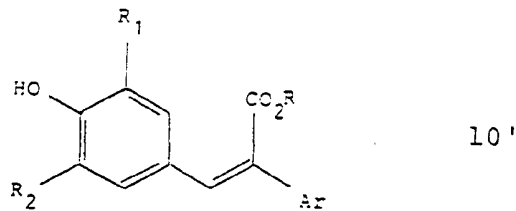
så det dannes en forbindelse som har formel 10



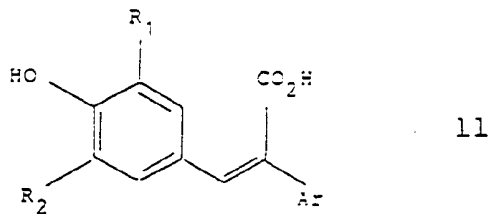
hvor Ar, R₁, R₂ er som defineret ovenfor og R₈ er

C₁-C₃alkyl,

- c) for fremstilling av en forbindelse med formel 1 hvori R₈ er hydrogen, hydrolyse av en ester med formel 10'



hvor R, som kan være R₈ når denne er C₁-C₃alkyl, er en esterdannende gruppe som kan fjernes på en måte som er kjent i og for seg, så det dannes den frie syre 11



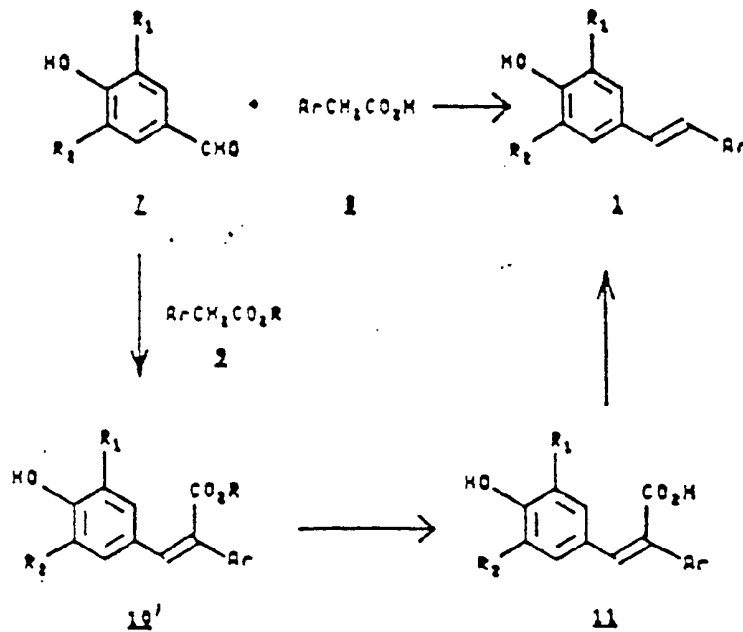
hvor Ar, R₁ og R₂ er som definert ovenfor:

- d) for fremstilling av en forbindelse med formel 1 hvori R₅ er hydrogen, dekarboksylering av en syre med formel 11 så det dannes en forbindelse med formel 1" og deretter, om ønsket, behandling av produktet av reaksjonene a) til d) for dannelse av et farmasøytisk godtagbart salt av den frie syre, for eksempel saltet av et alkalimetall eller jordalkalimetall, for eksempel natrium, kalium eller kalsium.

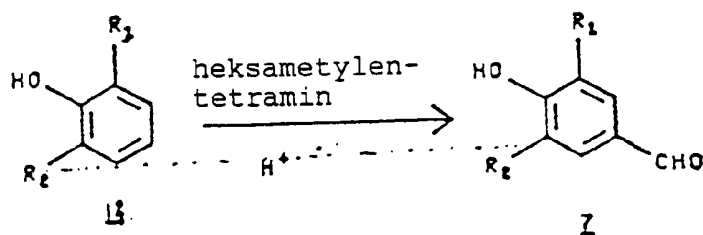
Således kan forbindelsene fremstillet ifølge den fore-

liggende oppfinnelse fremstilles ved omsetning av et passende substituert fenolisk aldehyd 7 med en aryl- eller heteroaryl-eddiksyre 8 i nærvær av en basisk katalysator, som vist nedenfor. En egnet katalysator kunne for eksempel være piperidin, morfolin eller trietylamin. Reaksjonen kan foregå i nærvær av et inert oppløsningsmiddel, så som metylenklorid, kloroform eller benzen, som kan tilsettes ved begynnelse av omsetningen for å lette blandingen, og deretter kokes av etter som reaksjonen utvikler seg. Omsetningen kan også foregå i et tilbaketiløpende oppløsningsmiddel, så som toluen, xylen eller etylendiklorid.

Forbindelsene fremstillet ifølge oppfinnelsen kan også fremstilles ved omsetning av 7 med en aryl- eller heteroaryl-eddiksyreester 9 i nærvær av en basisk katalysator og et inert oppløsningsmiddel, som vist nedenfor. Igjen, vil en egnet katalysator være piperidin. Et inert oppløsningsmiddel kan være etanol. Den resulterende ester 10 hydrolyseres til karboksylsyre 11 som dekarboksyleres og gir 1.



De ønskede substituerte fenoliske aldehyder (7) fremstilles ut fra de tilsvarende substituerte fenoler (12) ved omsetning av fenolene med heksametylentetramin i nærvær av en syrekatalysator [Duff reaction, J. C. Duff, J. Chem. Soc. 574 (1941)]. Som eksempel, kan syren som anvendes være eddiksyre som kan benyttes som reaksjonsoppløsningsmiddel, eller borsyre i etylenglykol som oppløsningsmiddel fulgt av hydrolyse. Disse modifiserte betingelser for Duff-reaksjonen er angitt i litteraturen. De ønskede fenoler (12) og aryleddiksyrer (7) er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles ved fremgangsmåter angitt i litteraturen.



Forbindelsene fremstillet ifølge den foreliggende oppfinnelse kan administreres til varmblodige dyr topisk, oralt, parenteralt, rektalt eller ad respirasjonsvei som aktive ingredienser i vanlige farmasøytiske blandinger, det vil si, blandinger som omfatter et farmasøytisk bærestoff eller excipiens og en virksom mengde av den aktive ingrediens.

Når forbindelsene fremstillet ifølge oppfinnelsen gis ad oral vei, kan de tilberedes i form av siruper, tabletter, kapsler, piller og lignende.

Forbindelsene fremstillet ifølge denne oppfinnelse kan også administreres på annen måte enn ad oral vei. I samsvar med vanlige farmasøytiske fremgangsmåter, kan blandningene tilberedes for eksempel til rektal administrering som en stikkpille eller fremlegges i injiserbar form i en vandig eller ikke-vandig oppløsning, suspensjon eller emulsjon i en

farmasøytisk godtagbar væske så som sterilt, pyrogenfritt vann eller en parenteralt godtagbar olje eller en blanding av væsker som kan inneholde bakteriostatiske midler, antioksydasjonsmidler, konserveringsmidler, buffere eller andre oppløste stoffer for å gjøre oppløsningen isotonisk med blodet, fortykningsmidler, suspensjonshjelpestoffer eller andre farmasøytisk godtagbare tilsetningsstoffer.

Forbindelser fremstillet ifølge denne oppfinnelse kan også hensiktsmessig fremlegges for administrering via luftveiene som en aerosol eller oppløsning til en forstøver, eller som et mikrofint pulver til insufflasjon, alene eller sammen med et inert bærestoff så som laktose. I et slikt tilfelle er diameteren på partiklene i den aktive forbindelse gjerne mindre enn 20 mikron, fortrinnsvis mindre enn 10 mikron. Der det passer, kan små mengder av andre antiallergiske midler, antiastmatiske midler og bronkodilatorer, for eksempel sympatomimetiske aminer, så som isoprenalin, isoetarin, metaproterenol, salbutamol, fenylefrin, fenoterol og efedrin; xantin-derivater så som teofyllin og aminofyllin; kortikosteroider så som prednisolon og binyrestimulerende midler så som ACTH inkluderes.

Forbindelser fremstillet ifølge denne oppfinnelse kan også fremstilles som en salve, krem, lotion, gel, aerosol eller oppløsning til topisk applikering på hud, nese eller øye.

Forbindelsene fremstillet ifølge denne oppfinnelsen kan administreres oralt og parenteralt i flytende eller fast form. Som injeksjonsmedium, foretrekkes det å benytte vann som inneholder stabiliseringsmidler, oppløsningshjelpestoffer og/eller buffere som vanligvis benyttes til injeksjonsoppløsninger. Tilsetningsstoffer av denne type omfatter for eksempel tartrat, citrat og acetatbuffere, etanol, propylen-glykol, polyetylen-glykol, kompleksdannere (så som EDTA), antioksydasjonsmidler (så som natriumbisulfat, natriummeta-bisulfat eller ascorbinsyre), polymere med stor molekylvekt (så som flytende polyetylenoksyder) til regulering av viskositet, og polyetylen-derivater av sorbitolanhydrider.

Konserveringsmidler kan også tilsettes om nødvendig, så som benzosyre, metylenpropylparaben, benzalkoniumklorid eller andre kvartære ammoniumforbindelser.

Faste bærestoffer som kan benyttes omfatter for eksempel stivelse, laktose, mannitol, metylcellulose, mikrokrySTALLINSK cellulose, talkum, pyrogensilisiumoksyd, dikalsiumfosfat og polymere med stor molekylvekt (så som polyetylenglykol). De følgende eksempler viser reaksjonsbetingelser hvorunder forbindelsene i den foreliggende oppfinnelse kan fremstilles. Slike eksempler er bare illustrerende og begrenser ikke omfanget av den foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 1

3,5-dimetyl-4-hydroksybenzaldehyd

2,6-dimetylphenol (50 g, 0,41 mol) og heksametylentetramin (57 g, 0,41 mol) ble blandet i 400 ml eddiksyre og varmet til tilbakeløp i 4,5 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i 1500 ml vann og rørt inntil et bunnfall ble dannet. Blandingen ble avkjølt over natten, filtrert og det faste produkt tørret og omkrySTALLISERT fra EtOH. To porsjoner 3,5-dimetyl-4-hydroksybenzaldehyd ble oppnådd og utgjorde totalt 19,02 g (0,127 mol, 31%), smp. 114-115°C.

Eksempel 2

Forbindelsen i Eksempel 1 kan også fremstilles under de følgende forhold: 2,6-dimetylphenol (100 g, 0,818 mol), heksametylentetramin (195 g, 1,39 mol) og borsyre (270 g, 4,37 mol) ble blandet i 1000 ml etylenglykol og varmet ved 130°C under røring i 1 time. Den varme reaksjonsblanding ble blandet med 1400 ml 30% H₂SO₄ og rørt over natten ved omgivelsenes temperatur. Det utfelte produkt ble filtrert fra, rensset med vann og omkrySTALLISERT fra EtOH og ga 85 g 3,5-dimetyl-4-hydroksybenzaldehyd (0,54 mol, 66%), smp. 112-113°C.

Eksempel 33-etyl-5-metoksy-4-hydroksybenzaldehyd

2-etyl-6-metoksyfenol (11,4 g, 0,075 mol) og heksametylentetramin (10,5 g, 0,075 mol) ble blandet i 65 ml eddiksyre og varmet til tilbakeløp i 4,5 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i is og vann og produktet ble ekstrahert i CH_2Cl_2 (3 x 150 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med mettet NaCl-oppløsning, tørret (Na_2SO_4) og konsentrert i vakuum. Produktet ble omkrystallisert fra EtOH og ga 2,53 g. Det urene produktet fra moderluten ble rensert ved kolonnekromatografering på silikagel, utvasking med CH_2Cl_2 , og ga ytterligere 2,1 g til totalt 4,63 g (0,026 mol, 34%).

De følgende eksempler illustrerer de generelle fremgangsmåter anvendt for å fremstille forbindelsene med generell formel 1 som er ført opp i Tabell 1.

Eksempel 42,6-dimetyl-4-[2-(2-tienyl)etenyl]fenol

Piperidin (58 g, 0,68 mol) ble tilsatt til 2-tiofeneddiksyre (34 g, 0,24 mol) suspendert i 75 ml CH_2Cl_2 . 3,5-dimetyl-4-hydroksybenzaldehyd (30 g, 0,2 mol) ble tilsatt og blandingen ble varmet i et oljebad (badtemperatur: 130°C) med mekanisk røring under N_2 . CH_2Cl_2 fikk koke bort. Etter oppvarming i 7 timer, ble den mørkebrune rest vasket ut gjennom en silikagelkolonne med CH_2Cl_2 . Hovedfraksjonene ble konsentrert og produktet omkrystallisert fra toluen og det ga 21,5 g 2,6-dimetyl-4-[2-(2-tienyl)etenyl]fenol, (0,093 mol, 47%), smp. 133-134°C.

Anal.: Ber. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{OS}$:

C, 73,01; H, 6,13; S, 13,92

Funnet: C, 73,04; H, 6,02; S, 13,98

^1H NMR: 2,3 (6H, s, CH_3), 4,7 (1H, s, OH), 6,75-7,2 (7H, aromatiske og olefiniske protoner).

Eksempel 5

Produktet i Eksempel 4 kan også fremstilles ved følgende fremgangsmåte:

2-tiofeneddiksyre (15 g, 0,105 mol) og piperidin (12,9 g, 0,15 mol) ble blandet i 450 ml toluen og rørt i 20 minutter. 3,5-dimetyl-4-hydroksybenzaldehyd (15 g, 0,100 mol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble varmet med tilbakeløp med en Dean-Stark-felle satt på for å fjerne vann som dannes under reaksjonen. Etter 20 timer, ble blandingen avkjølt til romtemperatur og helt på et lag silikagel pakket 3/4 full på en 2L filtertrakt av sintrert glass. Produktet ble vasket ut med toluen og det lysegule faste stoff ble omkrystallisert fra ligroin og ga 14 g 2,6-dimetyl-4-[2-(2-tienyl)etenyl]fenol (0,061 mol, 61%), smp. 133-134°C.

Anal.: Ber. for $C_{14}H_{14}OS$:

C, 73,01; H, 6,13; S, 13,92

Funnet: C, 73,19; H, 6,18; S, 13,97

1H NMR: 2,3 (6H, s, CH_3), 4,7 (1H, s, OH), 6,75-7,2 (7H, aromatiske og olefiniske protoner).

Eksempel 5a

Etyl 3-(3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl)-2-(2-tienyl)propenoat

En blanding av 3,5-dimetyl-4-hydroksybenzaldehyd (15 g, 0,1 mol) etyl 2-tiofenacetat (17,9 g, 0,105 mol), piperidin (9 g, 0,105 mol) og p-toluensulfonsyre (100 mg) i 300 ml EtOH ble varmet med tilbakeløp i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert ned til omtrent halve av det opprinnelige volum på en rotasjonsinndamper og det ble dannet et bunnfall.

Blandingen ble lagret i fryseren over natten, filtrert og det faste stoff renses med kald EtOH. Det faste stoff ble deretter suspendert i vann, blandingen ble gjort sur med 1N HCl og det faste stoff filtrert og tørret og det ga 12,2 g etyl 3-(3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl)-2-(2-tienyl)propenoat (0,04 mol, 40%), smp. 85-87°C. En liten prøve ble omkrystallisert fra EtOH, smp. 87-89°C.

Anal.: Ber. for $C_{17}H_{18}O_3S$:

C, 67,52; H, 6,00; S, 10,60

Funnet: C, 67,64; H, 6,00; S, 10,62

^1H NMR: 1,3 (3H, t, CH_3), 2,05 (6H, s, CH_3), 4,26 (2H, q, CH_2), 5,0 (1H, s, OH), 6,8-7,8 (6H, aromatiske og olefiniske protoner).

Eksempel 5b

3-(3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl)-2-(2-tienyl)propensyre

En blanding av etyl 3-(3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl)-2-(2-tienyl)propenoat (1,5 g, 5 mmol), 10 ml 2N NaOH og 10 ml EtOH ble varmet med tilbakeløp i 3,5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert til halvparten av det opprinnelige volum og blandet med 15 ml 2N HCl under røring i et isbad. Det resulterende faste stoff ble filtrert fra, tørret og omkrystallisert fra toluen og ga 0,97 g 3-(3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl)-2-(2-tienyl)propensyre (3,5 mmol, 71%), smp. 195-197°C.

Anal.: Ber. for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$:

C, 65,67; H, 5,14; S, 11,69

Funnet: C, 65,60; H, 5,08; S, 11,60

^1H NMR: 2,0 (6H, s, CH_3), 6,7-7,7 (6H, aromatiske og olefiniske protoner), 8,8 (1H, s, OH), 12,6 (1H, s, CO_2H).

Eksempel 5c

Produktet fra Eksempel 4 kan også fremstilles ved følgende fremgangsmåte:

3-(3,5-dimetyl-4-hydroksyfenyl)-2-(2-tienyl)propensyre (5,3 g, 19,3 mmol) ble blandet med piperidin (1,7 g, 20 mmol) og dannet en lysbrun masse. Toluen (200 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 20 minutter og deretter tilbakeløpsbehandlet i 40 timer.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert til halvparten av det opprinnelige volum og sendt gjennom en glasstrakt som inneholder silikagel (250 g) og vasket ut med toluen. De lysegule fraksjoner som inneholder produktet ble konsentrert og ga 1,98 g 2,6-dimetyl-4-[2-(2-tienyl)etenyl]fenol (1a, Tabell 1), (8,6 mmol, 44%, smp. 132-133°C). ^1H NMR-spekteret

var identisk med det i Eksempel 4.

Eksempel 6

2-metoksy-6-metyl-4-[2-(2-tienyl)etenyl]fenol

Piperidin (2,7 g, 32 mmol) ble tilsatt til en suspensjon av 2-tiofeneddisyre (3,3 g, 23 mmol) i 10 ml CH₂Cl₂, fulgt av 3,5 g (21 mmol) 4-hydroksey-3-metoksey-5-metylbenzaldehyd. Den rørte blanding ble varmet på et oljebad, temperaturen i oljebadet fikk stige til 135°C i løpet av 3 til 4 timer. Etter 2 timer ble mere piperidin (2,6 g, 30 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble fjernet fra oljebadet etter ca. 4,5 timer. Resten ble tatt opp i 100 ml EtOAc og vasket med 1N HCl (100 ml), vann (100 ml), mettet NaHCO₃ (100 ml), 1N HCl (75 ml), mettet NaCl-oppløsning (100 ml), tørret (Na₂SO₄) og konsentrert. Resten ble omkrystallisert to ganger fra EtOH og ga 0,95 g 2-metoksey-6-metyl-4-[2-(2-tienyl)etenyl]fenol (3,9 mmol, 18%), smp. 113-114°C.

Anal.: Ber. for C₁₄H₁₄O₂S:

C, 68,26; H, 5,74; S, 13,02

Funnet: C, 68,63; H, 5,78; S, 12,89

¹H NMR: 2,55 (3H, s, CH₃), 3,9 (3H, s, CH₃), 5,7 (1H, s, OH), 6,8-7,2 (7H, aromatiske og olefiniske protoner).

Eksempel 7

2,6-dietyl-4-[2-(2-tienyl)etenyl]fenol

En blanding av 3,5-dietyl-4-hydrokseybenzaldehyd (2,5 g, 14 mmol), 2-tiofeneddisyre (2,58 g, 18,2 mmol) og piperidin (4,3 g, 51 mmol) i 20 ml CH₂Cl₂ ble varmet i et oljebad (130-140°C) i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen ble tatt opp i EtOAc (100 ml), vasket med vann (100 ml), mettet NaHCO₃-oppløsning (2 x 50 ml), mettet NaCl (50 ml), tørket (Na₂SO₄) og deretter konsentrert. Resten ble sendt gjennom en silikagelkolonne, vasket ut med CH₂Cl₂, fraksjonene som inneholder produktet ble konsentrert og residuet omkrystallisert fra EtOH og ga 1,57 g 2,6-dietyl-4-[2-(2-tienyl)etenyl]fenol (6,1 mmol, 43%), smp. 113-115°C.

Anal.: Ber. for C₁₆H₁₈OS:

C, 74,38; H, 7,02; S, 12,41

Funnet: C, 74,24; H, 7,03; S, 12,36

¹H NMR: 1,25 (6H, t, CH₃), 2,6 (4H, q, CH₂), 4,75 (1H, s, OH), 6,8-7,2 (7H, aromatiske og olefiniske protoner).

De følgende to eksempler illustrerer fremgangsmåter hvorved en "pro-drug" av type 2a eller 2b kan fremstilles.

Eksempel 8

2,6-dimetyl-4-[2-(2-tienyl)etenyl]fenyl-succinat

1,47 g 4-dimetylaminopyridin (12 mmol), 1 g ravsyreanhydrid (10 mmol) og 1 g trietylamin (10 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av 1a (Tabell 1) (2,3 g, 10 mmol) i 25 ml CH₂Cl₂. Etter røring ved romtemperatur i 2,5 timer ble reaksjonsoppløsningen varmet med tilbakesløp i 1 time. Deretter ble mere 4-dimetylaminopyridin (0,5 g), ravsyreanhydrid (0,3 g) og trietylamin (1 g) tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i ytterligere 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 50 ml CH₂Cl₂, vasket med 1N HCl (2 x 50 ml), mettet NaCl (50 ml), tørret (Na₂SO₄) og konsentrert. Resten ble omkrystallisert fra isopropanol og ga 2,25 g 2,6-dimetyl-4-[2-(2-tienyl)etenyl]fenyl-succinat (6,8 mmol, 68%), smp. 168-170°C.

Anal.: Ber. for C₁₈H₁₈O₄S:

C, 65,43; H, 5,50; S, 9,70

Funnet: C, 65,28; H, 5,48; S, 9,60

¹H NMR: 2,2 (6H, s, CH₃); 2,9 (4H, m, CH₂CH₂), 6,75-7,3 (7H, aromatiske og olefiniske protoner). 11 (1H, bred s, CO₂H).

Eksempel 9

2,6-dimetyl-4-[2-(2-tienyl)etenyl]fenyl glycinat-hydroklorid

En blanding av 1a (Tabell 1) (4,6 g, 20 mmol), N-(tert-butoksykarbonyl)glycin (3,5 g, 20 mmol), 4-dimetylaminopyridin (0,8 g, 6,5 mmol) og dicykloheksylkarbodiimid (4,2 g, 20 mmol) i 175 ml CH₂Cl₂ ble rørt i 16 timer ved romtemperatur. Det hvite bunnfallet ble filtrert fra og rensset med CH₂Cl₂. Filtratet ble vasket med 1N HCl (2 x 75 ml), mettet NaHCO₃-oppløsning (1 x 75 ml) og mettet NaCl-oppløsning (1 x 75 ml),

tørret (Na_2SO_4) og konsentrert. Resten ble omkrystallisert fra etanol og ga 5,6 g av den beskyttede glycinester (14,5 mmol, 72%, smp. 124-125°C).

3,8 g av den beskyttede glycinester (9,8 mmol) ble løst opp i 250 ml vannfri eter og HCl-gass ble boblet gjennom under røring i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble rørt i 18 timer ved romtemperatur, deretter ble det utfelte produkt filtrert fra. Etter røring av filtratet i ytterligere 24 timer, ble mere produkt samlet opp til totalt 3,1 g 2,6-dimetyl-4-[2-(2-tienyl)etenyl]fenyl-glycinat-hydroklorid (9,6 mmol, 98%), smp. 275-277°C.

Anal.: Ber. for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$:

C, 59,34; H, 5,60; Cl, 10,95; N, 4,33; S, 9,90;

Funnet: C, 58,97; H, 5,64; Cl, 11,38; N, 4,38; S, 9,72

^1H NMR: 2,1 (6H, s, CH_3), 4,25 (2H, s, CH_2), 6,8-7,5 (7H, aromatiske og olefiniske protoner), 8,6 (3H, s, NH_3^+).

Hemming av 5-lipoksygenase i humane polymorfonukleære leukocytter (PMN)

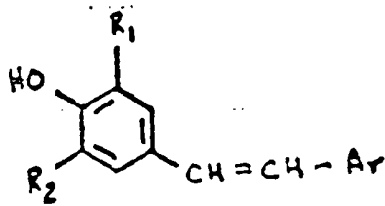
Hemmingen av 5-lipoksygenase måles ved å bestemme hvorvidt og i hvilken grad testforbindelser hemmer mengden av 5-HETE som biosyntetiseres av humant PMN. 5-HETE-biosyntese tjener som en markør for arakidonsyremetabolisme ved 5-lipoksygenase.

Humane PMN (5×10^6 celler/0,5 ml) i pH 7,2 fosfatbuffer som inneholder Ca^{2+} (0,6 mM) og Mg^{2+} (1,0 mM) ble inkubert med testforbindelse i 15 minutter ved 37°C under risting. Kalsiumionofor A23187 (0,25 mM, 0,01 ml) og [^{14}C]arakidonsyre (0,10 mikroCi i 0,025 ml 0,01N NaOH) ble tilsatt og blandingen inkubert i ytterligere 2,5 minutter. Reaksjonen ble avsluttet ved tilsetning av 0,025 ml 1,0N HCl. Blandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat-metylenklorid (2:3) tilsatt 12 mikrogram/ml kald arakidonsyre for å redusere nedbrytning av metabolittene. Etter konsentrering av den organiske fase, ble antall mikroliter som inneholder 5×10^4 cpm bestemt og det volumet ble påført en silikagelplate. Platen ble utviklet i metylenklorid-metanol-eddiksyre-vann (90:8:1:0,8), luft-tørret

og tallet i et Berthold lineært TLC-analyseapparat. Det integrerte område av 5-HETE-båndet ble bestemt og sammenlignet med kontrollen (ikke noe medikament).

Tabell 1 viser prosent hemming av 5-lipoksygenase ved forbindelser fremstillet ifølge oppfinnelsen i testkonsentrasjoner på 1 mikroM. I tilfeller der IC_{50} ble bestemt, er resultatene vist i mikroM.

Tabell 1: Hemming av 5-lipoksygenase av forbindelser med generell formel 1





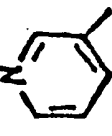
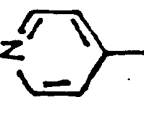
Tabell 1

Forbindelse Nr. R_1 R_2 X Formel Sm.pkt. ($^{\circ}\text{C}$) Hemning av 5-LO μ ved 1 M IC_{50} (M)



18

1a	CH_3	CH_3	H	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{OS}$	133-134	91	0.07
1b	CH_3	CH_3	Cl	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClOS}$	125-126	77	
1c	CH_3	CH_3	CH_3	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{OS}$	104-105	62	
1d	CH_3	OCH_3	H	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$	113-114	65	0.08
1e	CH_3CH_2	OCH_3	H	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$	85.5-86.5	85	0.11
1f	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$	OCH_3	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$	99-100	76	0.14
1g	CH_3	OCH_3	Cl	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{S}$	90-91	76	
1h	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$	CH_3	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{OS}$	79-80	70	0.1
1i	CH_3CH_2	CH_3CH_2	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{OS}$	113-115	70	
1j	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	H	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{OS}$	45.5-48.5	78	0.6
1k	CH_3	F	H	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FOS}$	86-88	65	
1l	CH_3	Cl	H	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClOS}$	109.5-110.5	84	
1m	OCH_3	F	H	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FO}_2\text{S}$	82-83	65	
1n	OCH_3	OCH_3	H	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$	95-96.5	78	

Forbindelse Nr.	R ₁	R ₂	Formel	Sm.pkt. (°C)	Hemming av 5-LO & ved 1 M IC ₅₀ (M)	
						
1o	CH ₃	CH ₃	C ₁₄ H ₁₄ OS	144-145	84	0.07
1p	CH ₃	OCH ₃	C ₁₄ H ₁₄ O ₂ S	120-130	70	
1q	OCH ₃	OCH ₃	C ₁₄ H ₁₄ O ₃ S	97-98	77	
1r	CH ₃ CH ₂	OCH ₃	C ₁₅ H ₁₆ O ₂ S	122-123.5	82	
1s	CH ₃	Cl	C ₁₃ H ₁₁ ClOS	104-105	75	
1t	OCH ₃	F	C ₁₃ H ₁₁ FO ₂ S	101-103	59	
1u	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	C ₁₆ H ₁₈ OS	130-132	66	
1v	CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃	C ₁₆ H ₁₆ OS	97-99	75	
Ar -						
	(p=2),					
						
	(p=3), eller					
						
	(p=4):					
1w	CH ₃	CH ₃	C ₁₅ H ₁₅ NO	163-164	77	
1x	CH ₃	CH ₃	C ₁₅ H ₁₅ NO	144-145	62	0.5
1y	CH ₃	CH ₃	C ₁₅ H ₁₅ NO	208-209	46	
1z	CH ₃	OCH ₃	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	144-145	52	0.9
1aa	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	C ₁₇ H ₁₉ NO	130-131	59	
1ab	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₂ CH	C ₁₉ H ₂₃ NO	136-138	73	0.6
1ac	CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃	C ₁₇ H ₁₇ NO	111-113	61	

R

p=2

p=3


p=4

p=3

p=3

p=3

p=3

Forbindelse Nr.	R ₁	R ₂	X	Formel	Sm.pkt. (°C)	Hemming & ved 1 M IC ₅₀ (M)
						
lad	CH ₃	CH ₃	H	C ₁₆ H ₁₆ O	139-141	72 0.18
lae	"	"	4-CH ₃	C ₁₇ H ₁₈ O	115-117	75 0.25
laf	"	"	4-CH ₂ CH ₃	C ₁₈ H ₂₀ O	108-109	62
lag	"	"	4-OCH ₃	C ₁₇ H ₁₆ O ₂	139-141	88 0.2
lah	"	"	4-Cl	C ₁₆ H ₁₅ ClO	146-148	76 0.3
lai	"	"	3,4-dCl	C ₁₆ H ₁₄ Cl ₂ O	145.5-147	58
laj	"	"	4-F	C ₁₆ H ₁₅ FO	141.5-143	77 0.15
lak	"	"	3-CF ₃	C ₁₇ H ₁₅ F ₃ O	109-110.5	84 1.0
lal	"	"	3-CH ₃	C ₁₇ H ₁₈ O	115-117	84 0.2
lam	"	OCH ₃	4-F	C ₁₆ H ₁₅ FO ₂	126.5-128	71
lan	"	"	3-CF ₃	C ₁₇ H ₁₅ F ₃ O ₂	72-73	44
lao	CH ₃ CH ₂	"	4-OCH ₃	C ₁₈ H ₂₀ O ₃	113-114	66
lap	"	"	4-F	C ₁₇ H ₁₇ FO ₂	121-122	49
laq	CH ₃	CH ₃	4-OBu	C ₂₀ H ₂₄ O ₂	138-139	53
lar	"	"	4-OPr	C ₁₉ H ₂₂ O ₂	127-128	81
las	"	"	X*	C ₁₉ H ₂₂ O ₃	143-145	70
lat	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	4-OCH ₃	C ₁₉ H ₂₂ O ₂	122.5-123.5	55
lau	"	"	4-CH ₃	C ₁₉ H ₂₂ O	113-114	70

Forbindelse Nr.	R ₁	R ₂	X	Formel	Sm.pkt. (°C)	Hemming av 5-LO % ved 1 M IC ₅₀ (M)
lav	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₂ CH	4-OCH ₃	C ₂₁ H ₂₆ O ₂	83-85	71
law	"	"	3,4-dioCH ₃	C ₂₂ H ₂₈ O ₃	161-163	57
lax	"	"	4-F	C ₂₀ H ₂₃ FO	51-53	32
lay	"	"	3-CF ₃	C ₂₁ H ₂₃ F ₃ O	55-57.5	34
laz	OCH ₃	F	4-OCH ₃	C ₁₆ H ₁₃ FO ₃	151-152	63

x* = 4-O(CH₂)₂OCH₃

Hemming av antigen-bevirket, SRS-A-formidlet
bronkokonstriksjon hos bevisste marsvin

Denne modell er anvendt for å måle evnen et legemiddel har når det gjelder å hemme 5-lipoksygenase in vivo. SRS-A (langsomt reagerende anafylaksesubstans - også referert til som leukotrienene C₄, D₄ og E₄) frigjøres av celler hos det sensibiliserte marsvin ved stimulering med antigen, og resulterer i bronkokonstriksjon og endring i lungefunksjon. Leukotrienene biosyntetiseres fra arakidonsyre ved enzym 5-lipoksygenase. Derfor, kunne en inhibitor av 5-lipoksygenase redusere dannelsen av SRS-A og svekke bronkokonstriksjonen.

Utavlede albino hannmarsvin av Hartley-stamme (250-300 g) ble sensibilisert ved i.p. injeksjon av ovalbumin (3 mg/kg) fulgt av en i.p. injeksjon av Bordetella pertussis (ca. 5 x 10⁹ drepte organismer) og undersøkt 14 dager senere.

Sensibiliserte marsvin (som hadde fastet i 18 timer) ble bedøvet og en kateterspiss trykktransducer ble ført inn i pleurahulen på hvert dyr. Dyrene forbehandles (i.p.) med pyrilamin (10 mg/kg) og indomethacin (10 mg/kg) for henholdsvis å motvirke virkningene av histamin og hemme cyklooksygenase. Cyklooksygenaseprodukter og histamin frigjøres endogent sammen med SRS-A, ved antigenutfordring. Testforbindelse administreres også i.p., 60 minutter før antigenutfordringen.

Marsvinene ble plassert i en "head out" plethysmograf og fikk våkne fra bedøvelsen. Luftstrømmen i respirasjonssystemet, pleuraltrykket og luftstrømssignaler ble målt og respirasjonsvolum, dynamisk lungeelastisitet (dynamic pulmonary compliance) (C_{dyn}) og pustefrekvens ble beregnet ifølge en publisert teknikk (E. G. Damen et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 1982, 64, 465). Etterat utgangsverdier for lungefunksjonen var oppnådd, ble dyrene utfordret med ovalbumin i aerosol. De totale endringer i lungefunksjonsparameteret ble bestemt ved å beregne de midlere endringer fra grunnverdiene i løpet av perioden 5 til 15 minutter etter antigenutfordringen.

Medikamentvirkning ble bestemt ved å sammenligne midlet

av prosent minking i C_{dyn} fra grunnverdien i medikamentbehandlede dyr (N=4-6) med kontrolldyrene (N=10-12).

Tabell 2 viser virkningen av flere av forbindelsene fra Tabell 1 i den antigenbevirkede, SRS-A-formidlede bronkostatrisjonsmodell.

Tabell 2. Hemming av antigenbevirket SRS-A-formidlet bronkostatrisjon hos bevisste marsvin.

Tabell 2

Forbindelse nr. 1, 2	% hemming av bronkostatrisjon ³
1a	75
1d	41
1e	51
1f	57
1o	26
1x	39
1ab	34
1ad	53
1ae	59
1ag	28
1aj	43
1al	49

1. Forbindelsesnummer refererer til forbindelsesnummeret funnet i Tabell 1.
2. Forbindelser ble administrert i.p. i en 5% Tween 80-suspensjon i en dose på 30 mg/kg.
3. Prosent hemming av minkingen av C_{dyn} som sees hos antigenutfordrede dyr.

Hemming av antigenbevirket, sen fase inflammatorisk celleinfiltrasjon hos marsvin

Denne modell anvendes for å måle evnen et medikament har

når det gjelder å hemme 5-lipoksygenase in vivo. I tillegg til SRS-A, frigjøres også en kjemotaktisk substans LTB_4 av celler i den sensibiliserte marsvinlunge ved stimulering med antigen. Som et resultat er det en målbar innstrømning av celler i lungene. Derfor, kunne en inhibitor av 5-lipoksygenase redusere dannelsen av LTB_4 og derved redusere celleinnstrømningen i lungene.

Utavlede albino hannmarsvin av Hartley-stamme (250-300 g) ble sensibilisert overfor ovalbumin som i fremgangsmåten for hemming av antigenbevirket SRS-A-formidlet bronkokonstriksjon hos bevisste marsvin.

Sensibiliserte marsvin fastet og ble forbehandlet med pyrilamin og indomethacin som i bronkokonstriksjonstesten. Testforbindelser, suspendert i 1% gummi arabicum-oppløsning, ble administrert 60 minutter før antigenutfordring. 4 timer etter utfordring med ovalbumin i aerosol, ble dyrene bedøvet og blodet ble tappet ved å skjære over underlivsarterien og nedre hulvene. Fullstendig lungeutskylling ble gjort med tre 5 ml alikvoter av normal saltoppløsning bufret med natriumbikarbonat.

Totalcelletellinger ble utført med en Coulter Counter og differensialcelletellinger ble gjennomført. Forbindelser ble bedømt med hensyn på deres evne til å endre antigenbevirket total celleinnstrømning og, mer spesifikt, neutrofil (PMN) innstrømning.

Tabell 3. Hemming av antigenbevirket, sen fase inflammatorisk celleinfiltrering hos marsvin.

Tabell 3

Forbindelse nr. ¹	Dose (mg/kg)	Rute	% Hemming Totale Celler	% Hemming PMN
1a	30	ip	78	95
1a	30	po	51	14
1f	30	ip	77	54
1h	10	ip	55	46
1i	30	ip	51	74
1i	30	po	65	51
2a	10	po	89	93

1. Forbindelsesnummer refererer til forbindelsesnumrene funnet i Tabell 1, bortsett fra for 2a som refererer til en "pro-drug" hvori R₁ og R₂ er CH₃; Ar er 2-tienyl; og X er -CH₂CH₂.

Ex vivo-hemming av A23187-bevirket LTB₄-dannelse hos ekornaper

Inkubering av fullblod fra ekornaper med kalsiumionofor A23187 stimulerer dannelsen av LTB₄. Denne LTB₄-produksjonen kan hemmes ved en lipoksygenase-inhibitor in vitro ved å inkubere blodet med inhibitoren før A23187-utfordringen. Ved å dosere ekornapene med en lipoksygenase-inhibitor før blodprøven taes, kan man bestemme evnen som lipoksygenase-inhibitoren har når det gjelder å bli absorbert i blodstrømmen, ved å måle hemmingen av A23187-bevirket LTB₄-dannelse ex vivo.

Ekornaper (400-650 g) fastet i 18 timer, ble bedøvet og fikk testforbindelsen dosert enten oralt eller intraperitonealt. Etter det ønskede tidsforløp, ble blodet tatt ut fra lårvenen. Blodet (0,5 ml) ble tilsatt heparin, ble forinkubert ved 37°C i 5 minutter og stimulert med A23187 i DMSO så det ga en sluttkonsentrasjon på 30 mikrom. Reaksjonen ble avsluttet med EGTA (endelig konsentrasjon 10 mikrom) og blodet ble sentrifugert. Nivåene av LTB₄ i plasmaet ble

deretter bestemt ved radioimmunoanalyse.

Resultatene vist i Tabell 4 illustrerer den evnen en "pro-drug" av type 2a eller 2b har når det gjelder å bli absorbert etter ip. eller po. dosering, sammenlignet med opphavsforbindelsen 1a.

Tabell 4. Ex vivo-hemming av A23187-bevirket LTB₄-dannelse i ekornapeblod.

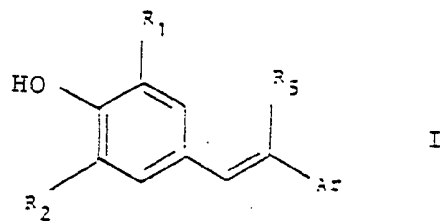
Tabell 4

Forbindelse nr. ¹	Dose (mg/kg)	Rute	Tid etter dosering (min.)	Prosent hemming		
				Ape #1	2	3
1a	30	ip ²	60	47	12	4
1a	30	po ²	60	18	0	0
2a	30	ip ³	60	62	83	89
2a	30	po ³	60	50	71	66
2a	30	po ³	120	41	100	61
2a	30	po ³	240	43	65	100
2b	30	ip ⁴	60	78	56	69
2b	30	po ⁴	60	62	54	33 ⁵

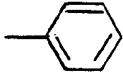
1. Forbindelse nummer 1a refererer seg til forbindelse 1a i Tabell 1. 2a refererer seg til en "pro-drug" hvori R₁ og R₂ er CH₃, Ar er 2-tienyl og X er CH₂CH₂-. 2b refererer seg til en "pro-drug" hvori R₁ og R₂ er CH₃, Ar er 2-tienyl, R₅, R₆ og R₇ er H og n=1, hydrokloridsalt.
2. Suspendert i 1% gummi arabicum-oppløsning og administrert i 6 ml/kg.
3. Løst opp i fortynnet alkali og administrert i 6 ml/kg.
4. Løst opp i destillert vann og administrert i 6 ml/kg.
5. Administrert i 24 mg/kg i stedet for 30 mg/kg.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med den generelle formel I



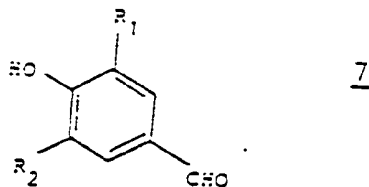
hvor

R_1 og R_2 begge er uavhengig lavere alkyl med forgrenede eller rette kjeder, allyl, lavere alkoksy, eller halogen, R_5 er hydrogen eller $-CO_2R_8$, hvor R_8 er hydrogen eller C_1-C_3 alkyl, og Ar er en eventuelt med lavere alkyl, lavere alkoksy, trifluor-metyl eller halogen substituert tiofen-, pyridin- eller fenyling med det forbehold at Ar ikke er 

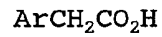
når R_1 og R_2 begge er metyl, eller et farmasøytisk godtagbart salt eller syreaddisjonssalt av de foregående forbindelser,

k a r a k t e r i s e r t v e d

a) for å fremstille en forbindelse med formel 1 hvor R_5 er hydrogen, omsetning av en forbindelse med formel 7

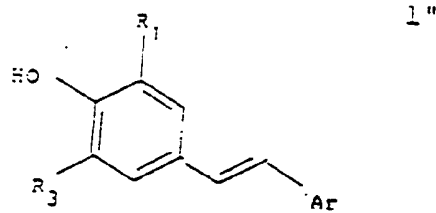


med en aryl- eller heteroaryl-eddiksyre 8



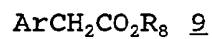
8

så det dannes en forbindelse med formel 1" som har strukturen

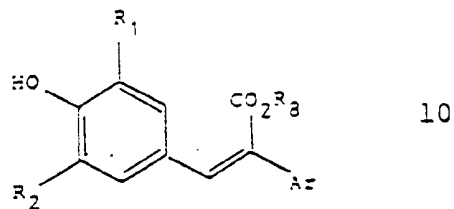


hvor Ar, R₁ og R₂ er som defineret ovenfor,

- b) for at fremstille en forbindelse med formel 1, hvor R₅ er CO₂R₈, omsetning af en forbindelse med formel 7 som defineret ovenfor med en aryl- eller heteroaryl-eddiksyrerester som har formel 9

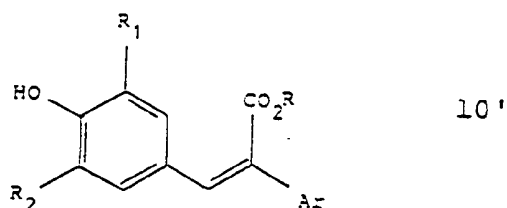


så det dannes en forbindelse som har formel 10

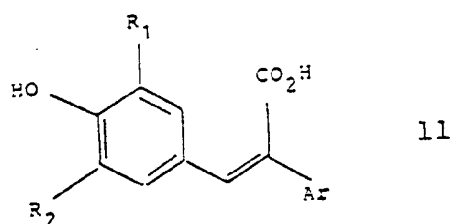


hvor Ar, R₁ og R₂ er som defineret ovenfor og R₈ er C₁-C₃alkyl,

- c) for at danne en forbindelse med formel 1, hvor R₆ er hydrogen, hydrolyse af en ester med formel 10'



hvor R , som kan være R_3 når denne er C_1 - C_3 alkyl, er en esterdannende gruppe som kan fjernes på en måte som er kjent i og for seg, så det dannes den frie syre 11



hvor Ar , R_1 og R_2 er som definert ovenfor:

- d) for å danne en forbindelse med formel 1 hvor R_3 er hydrogen, dekarboksylering av en syre med formel 11 for å danne en forbindelse med formel 1"

og deretter om ønsket, behandling av produktet av reaksjonene

- a) til d) for dannelse av et farmasøytisk godtagbart salt av den frie syre, for eksempel saltet av et alkalimetall eller jordalkalimetall, for eksempel natrium, kalium eller kalsium.

2. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, for fremstilling av forbindelsen

