

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 762013 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 762013

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **09.07.1976**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **09.07.1976**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **11.01.1977**

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

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

10.07.1975 US 594765 28.01.1976 US 653250

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Bindra, J.S., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Antiallergia ja haavaumanvastaisia tetratsolo(a)kinatsolo-5-oneja

Antiallergiska och antiulkulära tetratsolo(a)kinazol-5-oner

Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, New York, Yhdysvallat

Antiallergisia ja haavaumanvastaisia tetratsolo[a]kinatsol-5-oneja -
Antiallergiska och antiulkulava tetrazolo[a]kinazol-5- oner

Tämän keksinnön kohteena ovat tetratsolo[a]kinatsol-5-oni ja sen johdannaiset sekäniiden käyttö sulatushaavaumien ja allergisten reaktioiden kontrolloimisessa.

Tetratsolo[a]-kinatsol-5-onin, tässä kuvatun yhdistesarjan kantayhdisteen, ovat kuvanneet Postovskii et al., Zhur, Obshchei Khim., 33, 2334-2341 (1963) [C.A. 59, 13987a]. Vereshchagina et al. Zhur. Obshchei Khim., 34, 1745-8 (1964) [C.A. 61, 8307-8] ovat kuvanneet useita 4-substituoituja tetratsolo[a]kinatsol-5-oneja. Näissä kirjallisuusviitteissä ei kuitenkaan ilmoiteta mitään käyttöä näille yhdisteille. Tutkittaessa tetratsolo[a]kinatsol-5-onin (Postovskii'n artikkelissa kuvataan tämä yhdiste) ja myös sen 7-metoksi-8-propoksijohdannaisen keuhkoputkien laajentamisaktiiviteettia marsuilla Van Arman'in et al., J.Pharm.Exptl. Therap., 153, 90-7 (1961), esittämällä menetelmällä havaittiin, ettei millään näistä yhdisteistä ollut tämänsuuntaista aktiiviteettia.

US patentissa 3 838 126, myönnetty 1974 - 09 - 24, on kuvattu joukko tetratsolo(1,5-c)kinatsolin-5(6H)-oneja, joita voidaan käyttää keuhkoputkien laajentajina.

Allergiset reaktiot, antigeenin ja vasta-aineen vuorovaikutuksesta joh-
tuvat oireet, ilmenevät monella eri tavalla ja eri elimissä ja kudoksissa.
Yleisiä allergisia häiriöitä ovat esimerkiksi allerginen nuha, jolle on
tyypillistä ajoittainen tai kestävä aivastelu, nenän vuotaminen, nenän
tukkoisuus ja samalla silmien kutiaminen ja turovuts; heinänuha, joka on aller-
gisen nuhan eräs laji ja johtuu yliherkkyydestä heinien siitepölylle; keuhko-
astma, joka on yksi eniten kuntoa alentavia ja heikentäviä allergisista re-
aktioista, jolle taudille on tunnusomaista keuhkoputkien yliherkkyys niiden
joutuessa altistetuiksi erilaisille immunogeenisille tai ei-immunogeenisille
vaikutuksille, jotka aiheuttavat keuhkoputkien kouristustilan, lyhytaikaisia
huohotuskohtauksia ja laaja-alaista ilmasteiden supistumista. Mekaaninen ilma-
steissa tapahtuva ilman virtauksen tukkeutuminen saadaan yleensä poistettua
käyttämällä keuhkoputkien laajentajia, jotka saavat aikaan oireiden häviämi-
sen. Antiallergiset aineet sensijaan estävät anafylaksiavälittäjien vapautu-
misen kudostavarastoista ja siten estävät välittäjien synnyttämän keuhkoputkien
supistumisen.

Äskettäin Cox et al., Adv. in Drug Res., 5, 115 (1970) ovat kuvanneet
erään aineen, dinatriumkromoglykaatin [1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-
2-hydroksipropaani, Intal], farmakologian. Se ei ole keuhkoputkien laajentaja,
vaan sen terapeutinen vaikutus välittyy täysin erilaisella mekanismilla, jo-
ka estää anafylaksia-välittäjien vapautumisen ja sitä käytetään ennaltaeh-
käisevänä lääkkeenä. Sen haittana on oraalin vaikutuksen puuttuminen ja
parhaiden tulosta saamiseksi sitä annetaan lääkkeeksi sisäänhengitettynä
kiinteänä inhalanttina. Lisäksi, vaikka se on tehokas immunoglobuliini E:n
(IgE) aiheuttamaa anafylaksiaa vastaan, se tehoaa immunoglobuliini G:n (IgG)
aiheuttamaan anafylaksiaan vain korkeina annoksina (60-70 %:n suoja annoksil-
la 100 - 300 mg/kg).

Vaikka edellä mainitut aineet edustavat huomattavaa parannusta astman
käsittelyssä, monilla niistä on ei-toivottuna sivuvaikutuksena sydäntä
kiihoittava vaikutus.

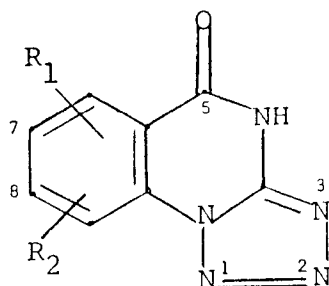
Krooniset maha- ja pohjukaissuolihaavaumat, jotka tunnetaan yhteisni-
nellä sulatushaavauma, ovat tavallisia vaivoja, joihin on kehitetty monia eri
käsittelytapoja. Käsittely riippuu haavauman vakavuudesta, ja ulottuu ruoka-
valio- ja lääkekäsittelystä kirurgiaan asti. Haavaumien käsittelyyn on käy-
tetty monia erilaisia lääkkeitä, joista viime aikoina on laajinta huomiota
saanut osakseen karbenoksoloni atrium, joka on glykyrretiinihappohemisukki-
naatin dinatriumsuola. Sen on ilmoitettu ehkäisevän mahahaavan muodostumista
ja edistävän sen paranemista eläimillä, joihin ihminenkin kuuluu ("Carbenoalone
Sodium: A Symposium", J.M. Robson and F.M. Sullivan, Eds., Butterworths Lon-
don, 1968). Sen käytöstä seuraa kuitenkin ei-toivottuja aldosteroninkaltaisia

sivuvaikutuksia, kuten selvää antidiureettista ja natriumia pidättävää vaikutusta, sekä usein kaliumkatoa, joten jatkuva terapia tällä lääkkeellä johtaa usein verenpainetautiin, lihasheikkouteen ja lopuksi verentungos-sydänhalvaukseen.

Karbenoksoloni-natrium imeytyy lähes täydelleen mahalaukussa, eikä se tehoa pohjukaissuolihaavaumiin muuten kuin annettuna erityisvalmisteisena kapselina, jolla se saadaan viedyksi haluttuun paikkaan.

Tehokkaampaa sulatushaavauman hoitoa siten kaivataan. Erityisesti kaivataan sellaista, joka vaikuttaa tehokkaasti sekä pohjukaissuolihaavaumaan että mahahaavaumaan ilman erityisvalmisteiden käyttöä, ja jolla on mahdollisimman vähän karbenoksolonin osoittamaa aldosteroninkaltaista vaikutusta.

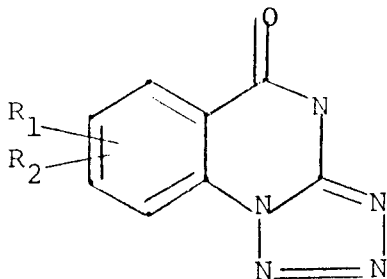
Nyt on keksitty, että kaavan



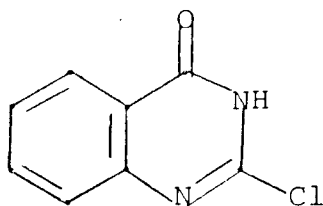
mukaiset tetratsolo[a] kinatsol-5-onit, jossa kaavassa R_1 ja R_2 ovat kumpikin erikseen vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksi, bentsyylioksi, hydroksi, trifluorimetyyli, sulfonamidi tai halogeeni; ja R_1 ja R_2 merkitsevät yhdessä alkyleenidioksia, kuten metyleenidioksia tai etyleenidioksia, ovat arvokkaita antiallergisia aineita, so. aineita, jotka ehkäisevät anafylaksia-välittäjien vapautumisen imettäväsillä, mukaanlukien ihminen, ja tällä tavoin ehkäisevät välittäjien aiheuttaman keuhkoputkienkuristuman. Ne eivät ole keuhkoputken laajentajia. Päinvastoin kuin Intal'illa niillä on käytännön arvoa sekä IgG:n että IgE:n välittämää anafylaksiaa vastaan sekä oraalissa, intranasaalissa että intrapertoneaalissa lääkeannossa että myös sisäänhengitettynä. Lisäksi ne ovat tehokkaita haavaumia vastustavia aineita, joita käytettäessä sulatushaavaumien hoitoon ei tarvita mitään erityisvalmisteita.

Muut yllä olevan kaavan mukaiset yhdisteet, paitsi ne, joissa sekä R_1 että R_2 merkitsevät vetyä, ovat uusia yhdisteitä.

Keksinnön erään aspektin mukaan esitetään siten menetelmä farmaseuttisesti aktiivisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

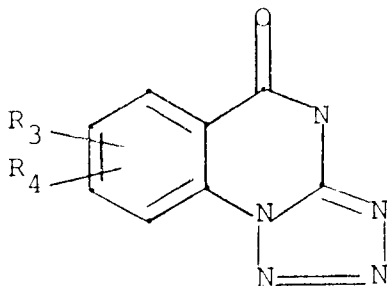


jossa R_1 on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksi, bentsyylioksi, hydroksi, trifluorimetyyli, sulfonamido tai halogeeni ja R_2 :lla on jokin R_1 :n merkityksistä tai se on vety, tai R_1 ja R_2 ovat yhdessä $-OCH_2O-$ tai $-OCH_2CH_2O-$, jossa menetelmässä yhdiste valmistetaan saattamalla kaavan



mukainen yhdiste reagoimaan atsidin kanssa.

Keksinnön toisen aspektin mukaan siinä esitetään farmaseuttinen koostumus ja menetelmä sen valmistamiseksi sekoittamalla kaavan



mukainen yhdiste, jossa R_3 ja R_4 toisistaan riippumatta ovat vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksi, bentsyylioksi, hydroksi, trifluorimetyyli, sulfonamido tai halogeeni, tai R_3 ja R_4 ovat yhdessä $-OCH_2O-$ tai $-O-CH_2CH_2-O-$, farmaseuttisesti hyväksyttävän, inertin laimennusaineen, kantoaineen, täyteaineen tai liuottimen kanssa.

Yllä olevan kaavan mukaisista yhdisteistä ovat erityisen mielenkiintoisia merkitsevänoraalisen aktiiviteettinsa vuoksi PCA-kokeessa sekä IgG:tä että IgE:tä vastaan sellaiset, joissa R_1 ja R_2 molemmat merkitsevät 1-4 hiiliatomia sisältävää alempaa alkoksia ja varsinkin sellaiset, joissa R_1 ja R_2 sijaitsevat molekyylin 7- ja 8-asemissa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja/tai R_2 merkitsee bentsyylioksia, ovat välituotteita sellaisten yhdisteiden valmistuksessa, joissa R_1 ja/tai R_2 on hydroksi tai alkanoyylioksi.

Näiden yhdisteiden teho haavauman vastaisina aineina määrätään alla kuvatulla stressattujen rottien kokeella. Keksinnön mukaisten yhdisteiden antiallergiominaisuudet arvioidaan passiivisella ihoanafylaksiakokeella (PCA) (Ovary, J. Immun, 81, 355, 1958). PCA-kokeessa normaaleihin eläimiin ruiskutetaan ihonalaisesti (i.d) aktiivisesti herkistettyjen eläimien vasta-aineita sisältävää seerumia.

Eläimille annetaan sitten intravenöösisti antigeenia, johon on sekoitettu väriä, kuten Evans'in siniväriä. Antigeeni-vasta-ainereaktion aiheuttama kohonnut hiussuonten läpäisykyky saa aikaan värin kulkeutumisen vasta-ainereaktiokohdasta. Sitten eläimet tapetaan tukehduttamalla ja reaktion voimakkuus määrätään mittaamalla sinisen värjätyn alueen läpimitta ja värin vahvuus eläimen ihon sisäpinnalta.

Keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan sopivasti saattamalla metalliatsidi, edullisesti alkalimetalliatsidi, reagoimaan sopivan 2-kloori-4(3H)kinatsolinonin kanssa ekvimolaarisessa suhteessa. Käytännössä kuitenkin on edullisempaa käyttää metalliatsidia ylimäärin, tavallisesti noin 5-20%:in ylimääränä, jotta saataisiin 2-kloori-4(3H)kinatsolinonin muuttuminen atsidiksi mahdollisimman suureksi.

Reaktio suoritetaan sopivassa liuotinväliaineessa, kuten vesipitoisessa etanolissa tai vesipitoisessa N,N-dimetyyliformamidissa lämpötila-alueella noin 50 - noin 100°C. Korkeammilla tai matalammilla lämpötiloissa ei saavuteta mitään etuja.

Halutut 2-kloori-4(3H)kinatsolinonit puolestaan valmistetaan reaktiosarjalla, jossa lähdetään sopivasti substituoitusta o-amino-bentsoehaposta. Tämä aminobentsoehappo muutetaan ureidojohdannaiseksi käsittelemällä sitä alkalimetallisyanaatilla (esim. KOCN, NaOCN), ja sitten ureidojohdannainen

syklisoidaan vesipitoisessa happamassa tai emäksisessä väliaineessa siten kuin on kuvattu US patentissa 3 511 836, myönnetty 1970-05-12.

Toisessa menetelmässä o-aminobentsoehappo voidaan saattaa reagoimaan urean kanssa menetelmällä, jonka Curd. et al., J.Chem.Soc. 1947, s. 777, kuvaavat, jolloin saadaan sama yhdiste. 2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidioni saataan sitten reagoimaan US patentissa 3 511 836 kuvatulla tavalla halogenointiaineen kanssa, kuten fosforioksikloridin tai sen seoksen kanssa, jolloin saadaan 2,4-dikloori-kinatsoliini. 2,4-dikloori-yhdiste muutetaan sitten 2-kloori-4(3H)-kinatsolinoniksi tunnetulla tavalla hydrolyysin avulla käyttäen alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidin vesiliuosta, edullisesti natrium- tai kaliumhydroksidia. Reaktio suoritetaan sopivasti saattamalla diklooriyhdiste reagoimaan natrium- tai kaliumhydroksidin kanssa tetrahydrofuraanissa tai muussa reaktion suhteen inertissä liuottimessa.

Tarvittavat o-aminobentsoehappo-reaktantit saadaan, milloin ne eivät ole tunnettuja, alalla tunnetuin menetelmin.

Tämän keksinnön mukaiset tuotteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät kationisuolat ovat hyödyllisiä käytettäväksi (ennaltaehkäisevä ja terapeutinen käsittely) sulatushaavaumien käsittelyssä ja ennaltaehkäisevinä aineina estämään anafylaksiovälittäjien vapautumista (allergia, välittömät yliherkkyyssreaktiot) ja allergisten oireiden esiintymistä imettäväsillä. Niitä voidaan antaa lääkkeiksi tällaisissa tapauksissa yksinään tai seoksina muiden aineiden kanssa, esimerkiksi teofylliinin tai sympatomimeettisten amiinien kanssa. Niitä voidaan antaa sellaisenaan, mutta yleensä niitä annetaan lääkkeeksi sellaisen farmaseuttisen kantoaineen kanssa, joka on valittu silmällä pitäen lääkkeenantotapaa ja tavallista farmaseuttista käytäntöä. Ne voivat olla yhdistettyinä esimerkiksi erilaisten farmaseuttisesti hyväksyttävien, inerttien kantoaineiden kanssa tablettien, kapselien, pastillien, lääkenappien, lääkekaramellien, jauheiden, aerosolisuihkeiden, vesipitoisten suspensioiden tai liuosten, injektio-liuosten, eliksiirien, siirappien tms. muodossa. Tällaisia kantoaineita ovat kiinteät laimennusaineet tai täyteaineet, steriilit vesipitoiset väliaineet ja erilaiset myrkyttömät orgaaniset liuottimet. Lisäksi tämän keksinnön mukaiset oraalit farmaseuttiset koostumukset voidaan sopivasti makeuttaa ja maustaa erilaisin tähän tarkoitukseen tavallisesti käytetyin ainein.

Kantoaine ja aktiiviaineen suhde kantoaineeseen valitaan terapeuttisen yhdisteen liukoisuuden ja kemiallisen luonteen mukaan, lääkkeenantotavan mukaan sekä farmaseuttista normaalikäytäntöä noudattaen. Kun keksinnön yhdisteitä esimerkiksi annetaan tabletteina oraalisti, voidaan käyttää sellaisia laimennusaineita kuin laktoosia, natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia ja dikalsiumfosfaattia. Valmistettaessa oraaliin lääkeantoon näistä

yhdisteistä tabletteja voidaan käyttää myös erilaisia hajotusaineita, kuten tärkkelystä, algiinihappoja ja määrättyjä kompleksisilikaatteja, yhdessä liukastusaineiden, kuten magnesiumstearaatin, natriumlauryylisulfaatin ja talkin kanssa. Oraaliin lääkeantoon kapsелеina käytetään farmaseuttisesti hyväksyttävänä kantoaineina edullisesti laktoosia ja korkeamolekyyllipainoisia polyetyleeniglykoleja. Käytettäessä oraaliin lääkeantoon vesipitoisia suspensioita keksinnön yhdisteet voidaan yhdistää emulsioaineiden tai suspendoimisaineiden kanssa. Laimennusaineita, kuten tanolia, propyleeniglykolia, glyserolia ja kloroformia sekä näiden yhdistelmiä voidaan myös käyttää sekä myös muita aineita.

Käytettäessä näitä yhdisteitä parenteraaliin lääkeantoon ja inhalaationa ne voivat olla liuoksina tai suspensioina seesam- tai maapähkinäöljyssä tai vesipitoisina propyleeniglykoliliuoksina sekä myös liukoisten farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen steriileinä liuoksina, kuten myöhemmin esitetään. Nämä liuokset ovat erityisen sopivia intramuskulaariseen ja subkutaaniin injektiotarkoitukseen, milloin tällaisia lääkeantotapoja käytetään. Vesiliuokset, myös sellaiset, joissa suolat on liuotettu puhtaaseen tislattuun veteen, ovat myös sopivia intravenöösiin injektioon jos niiden pH on säädetty sopivaksi etukäteen. Tällaiset liuokset tulisi myös puskuroida tarpeen mukaan ja nestemäinen laimennusaine tulisi ensin saattaa isticiseksi riittäväällä suola- tai glukoosimäärällä.

Edellä olevat tekijät täysin huomioiden voidaan tehokkaana oraalina intraperitoneaalisenä päiväannoksena pitää ihmisellä noin 10 - noin 1500 mg päivässä keksinnön mukaista yhdistettä, edullisen alueen ollessa noin 10 - noin 600 mg päivässä yhtenä annoksena tai jaettuna useammaksi osa-annokseksi, eli noin 0,2 - noin 12 mg/kg kehon painoa ehkäisee ihmispotilaalla tehokkaasti anafylaksia-välittäjien vapautumisen. Nämä arvot ovat esimerkkejä, ja yksittäistapauksissa voidaan tietenkin antaa korkeampia tai alempia annoksia. Huolella valvottuna annostasoa voidaan nostaa jopa noin 2 g:aan päivässä.

Annettuna intravenöösisesti tai inhalaationa tehokas päiväannos on noin 0,05 - noin 400 mg, edullisesti noin 0,25 - 200 mg päivässä, eli noin 0,005 - 4 mg/kg kehon painoa yhtenä annoksena tai useampana osa-annoksena.

Käytettäessä yhdisteitä ennalta ehkäisevinä aineina estämään anafylaksia välittäjien vapautumista, niitä voidaan antaa inhalaationa. Sopivat inhalaatiokoostumukset sisältävät (1) aktiivisen aineen liuosta tai suspensiota edellä mainituntyyppisessä nesteväliaineessa sumuttajalla annosteltavaksi, (2) aktiivisen aineen suspensiota tai liuosta nestemäisessä ponneaineessa, kuten diklooridifluorimetaanissa tai klooritrifluoretaanissa painesäiliöstä annosteltavaksi tai (3) aktiivisen aineen ja kiinteän laimennusaineen (esim. laktoosin)

seosta annosteltavaksi jauheinhalaatiolaitteen avulla. Tavanomaisella sumuttimella annosteltavat koostumukset sisältävät noin 0,1 - noin 1 % aktiivista aineosaa, painesäiliöissä olevissa koostumuksissa on noin 0,5 - noin 2 % aktiivista aineosaa. Koostumukset jauheinhalaatioihin voivat sisältää aktiivista ainetta suhteessa laimennusaineeseen noin 1:0,5 - noin 1:1,5.

On välttämätöntä, että aktiivista aineosaa on koostumuksessa sellaisessa suhteessa, että sitä saadaan sopivana annoksena. Ilmeisesti voidaan samanaikaisesti antaa useampia annosyksiköjä. Vaikka alle 0,005 paino-% aktiivista aineosaa sisältäviä koostumuksia saatettaisiin joissakin tapauksissa käyttää, on kuitenkin edullisempaa käyttää koostumuksia, jotka sisältävät vähintään 0,005 % aktiivista aineosaa, muuten kantoaineen osuus tulee liian suureksi. Aktiivisuus kasvaa aktiivisen aineen pitoisuuden kasvaessa. Koostumukset saattavat sisältää 10, 50, 75, 95 ja jopa sen yli olevia paino-% määriä aktiivista aineosaa.

Keksinnön mukaisten tuotteiden tehokkuus määritettiin stressattujen rottien kokeella seuraavasti:

Kylmässä pidetyt stressatut rotat

Paastoamattomilla naarasrotille (Charles River C-D-kanta), jotka painoivat 70-140 g, annetaan lääkettä tai kantoainetta (kontrollieläimet) intraperitoneaalisti (suolaliuoksessa, joka sisältää 1 % karboksimeetyyliselluloosaa ja 0,1 % Tween 80) tai oraalisti (vedessä) 3 tuntia ennen lievää eetterinukutusta, ja ne teipataan jokainen omalle pleksilasilevyllään selälleen. Nukutuksesta heränneet kiinnitetyt rotat asetetaan vaaka-asentoon jääkaappiin 10-12°C:een ja 3 tunnin kuluttua ne tapetaan niskanykäisyllä. Kunkin rotan vatsaontelo avataan, mahanportti puristetaan kiinni, mahaan viedään putken avulla suun kautta suolaliuosta, ruokatorvi puristetaan kiinni ja mahalukku leikataan irti. Mahalaukut pannaan 0,5-%:iseen formaldehydiliuokseen noin 30 sekunniksi, jotta niiden ulkokerros kovettuisi, mikä helpottaa tarkastelua. Jokainen mahalaukku avataan sitten isokaarretta myöten ja rauhasosaa (takama-haa) tutkitaan vaurioiden havaitsemiseksi. Mahanesteen aiheuttamien syöpymien luku, niiden vakavuus ja mahalukun väri merkitään muistiin. Mahanestesyyppymien mediaanilukua kontrolliryhmässä verrataan mahanestesyyppymien mediaanilukuun kullakin lääkekäsittelyllä ryhmällä käyttäen Mann-Whitney-Wilcoxon'in arvosummakoetta ja täten määritetään ovatko ne tilastollisesti erilaisia (Dixon et al., "Introduction to Statistical Analysis", 3. painos, McGraw-Hill Book Company, New York, s. 344-347, 1969).

Lääkeaineiden vaikutus mahanesteen erittymiseen rotilla, joiden mahanportti on sidottu kiinni (Shay-rotta) määritetään seuraavalla menetelmällä.

Shay-rotta

48 tuntia ennen leikkelemistään naarasrotat (Charles River C-D kanta, 100 - 140 g) pannaan kukin omaan häkkiinsä ja jätetään ilman normaalia ravintoa. Jokaiselle eläimelle annetaan kaksi sokeripalaa ja vettä vapaasti, jotta niiden mahalaukku tyhjenisi. 3 tuntia myöhemmin niille annetaan intraperitoneaalisti lääkettä tai kantoainetta, ne nukutetaan eetterillä ja vatsasta ajetaan karvat ja vatsaontelo avataan valkoista jännesaumaa myöten. Mahanportti paljastetaan ja sidotaan kiinni, leikkaushaava suljetaan ja eläin viedään takaisin häkkiinsä, jossa se saa palata tajuihinsa. 3 tuntia myöhemmin se tapetaan niskanykäisyllä, vatsaontelo avataan, ruokatorven alapää suljetaan ja mahalaukku leikataan irti. Mahalaukku leikataan auki ja sen sisältö huuhdotaan dekantterilasiin 1 ml:lla deionisoitua vettä. Linkoamisen jälkeen mahanesteen tilavuus mitataan. Erityisen likaiset (uli noin 0,5 ml kiinteitä aineita) ja veriset näytteet hyljätään. Mahanesteestä määritetään 1 ml:n happamuus titraamalla 0,1-n NaOH:lla käyttäen fenolftaleiinia indikaattorina, ja lasketaan kokonaishappoeritys ($\mu\text{ekv.H}^+ / 100 \text{ g kehon painoa} / 3 \text{ h}$). Sekeakoetta käytetään vertaamaan kontrolli- ja koeryhmien keskiarvoja. (Dixon et al., Technometrics, X, 83 - 98, 1968). Karbenoksoloni alensi tasolla 40 mg/kg kehon painoa ruoansulatusnesteen erittymistä 3 tunnin Shay-rotilla. Tasolla 80 mg/kg karbenoksoloni alensi oleellisesti Shay-rotan haponeritystä.

Anafylaktisessa shokissa esiintyy kaksi perusmuutosta: (1) hiussuonten läpäisevyyden lisääntyminen ja (2) sileiden lihasten supistuminen. Lisääntynyt hiussuonten läpäisevyys johtuu antigeenin ja vasta-aineen välisestä vaikutuksesta. Se voidaan, kuten myös sileiden lihasten supistuminen, helposti havaita ja mitata. Tähän hiussuonten läpäisevyyteen perustuu PCA-koe.

PCA-kokeella mitataan yhdisteen allergianvastainen (varsinkin astman) aktiviteetti. Yhdisteillä, joilla saadaan positiivinen PCA-kokeen tulos rotalla ihmisen immunoglobuliini E:tä (IgE) tai reagiinia vastaavalla immunokemiallisella vastineella, pidetään antiallergisesti aktiivisina (C.Mota, Ann.N.Y.Acad.Sci., 103, 264, 1963). (reagiini on primaarisesti immunoglobuliini E:tä (IgE), ja se on allergista astmaa, anafylaksiaa, heinänuhaa, ruokaherkkyyttä ja määrättyjä lääkeherkkyyksiä pääasiallisesti aiheuttava immunoglobuliini). Kun tällaisia yhdisteitä annetaan herkistetyille kohteelle, ihmiselle tai eläimelle, ennen tämän joutumista kosketuksiin antigeenien kanssa tai aineiden kanssa, joiden suhteen se on allerginen, ne estävät allergisen reaktion, joka muuten tapahtuisi. Ne muodostavat siten ennaltaehkäisevän käsittelyn sellaisille allergisille tai anafylaktisille reaktioille, jotka ovat luonteeltaan reagiinin aiheuttamia.

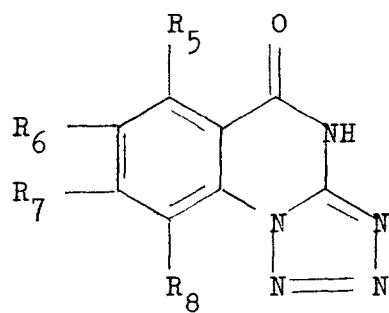
Esittämällä asia toisin: tällaiset yhdisteet estävät antigeeni-vastainereaktion (allerginen reaktio) aiheuttavien välittäjien vapautumisen, kuten voidaan osoittaa PCA-kokeessa käyttäen rotan homosyototrooppista

vasta-ainetta, ihmisen reagiini-vasta-aineen tunnettua vastinetta. Koe-eläimenä käytetyllä rotalla PCA-kokeessa saadun reagiinisen antigeeni-vasta-ainereaktion ehkäisyyn katsotaan osoittavan, että ihmisen allergisissa vaiheissa esiintyvät reagiiniset antigeeni-vasta-ainereaktiot estyvät.

Esillä olevan keksinnön yhdisteiden arvioinnissa käytetyllä PCA-reaktiokokeella saadun yhdisteiden aktiviteetin ja niiden hyödyllisyyden välillä allergisen astman käsittelyssä on erinomainen korrelaatio. Aineiden kyky vaikuttaa PCA-reaktioihin mitataan urospuolisilla Charles River Wistar rotilla, paino 170 - 210 g. Reagiiniantiseerumi, joka sisältää paljon IgE vasta-aineita, valmistetaan Petillon et al., Int.Arch.Allergy, 44, 309 (1973) esittämällä tavalla. Hyperimmuunia antiseerumia, joka sisältää paljon kananmunan valkuaisen IgG vasta-aineita, valmistetaan Orangen et al., J.Exptl.Med., 127, 767 (1968), mukaan. 48 tuntia ennen antigeeniantoa reagiinista antiseerumia injisoidaan intradermaalisti (i.d) normaalin rotan ajeltuun selkään; 5 tuntia ennen antigeeniantoa hyperimmuunia antiseerumia injisoidaan samalla tavalla. Kolmanteen paikkaan injisoidaan 60 mcg histamiinidihydrokloridia ja 0,5 mcg serotoniinikreatiniinisulfaattia i.d. juuri ennen antigeeniantoa antihistamiini-, antiserotoniini- ja määrittämättömän tyyppisen salpauksen kontrolloimiseksi; esillä olevan keksinnön yhdisteitä tai suolaliuosta annetaan sitten i.v. ja välittömästi sen jälkeen 5 mg muna-albumiinia ja 2,5 mg Evans'in siniväriä suolaliuoksessa. Oraalissa annossa Evans'in siniväriä ja muna-albumiinia annetaan 5 minuuttia lääkeannon jälkeen. 30 minuuttia myöhemmin eläimet tapetaan kloroformilla, selkänahka poistetaan ja käännetään tarkastelua varten. Kullekin injektiokohdalle annetaan pistearvo, joka on värjäytyneen alueen läpimitta mm:inä kerrottuna väri-intensiteetillä, jossa käytetään asteikkoa 0,1, 0,5, 1, 2, 3 ja 4. Kunkin 5 eläimen muodostaman ryhmän injektiokohdan pisteet lasketaan yhteen ja summaa verrataan suolaliuoksella saatuihin kontrolleihin. Erotus ilmoitetaan käytetyn yhdisteen aiheuttamana estymis-%:ina.

Esillä olevan keksinnön edustavien yhdisteiden antiallergia-aktiiviteetti testattiin yllä kuvatuilla menetelmillä ja tulokseksi saadut aktiviteetit on ilmoitettu suoja-asteena (%:ina). Vertailun vuoksi kokeet suoritettiin myös Intalilla, dinatriumkromoglykaatilla, joka on kaupallinen antiallergialääke.

Testatuilla yhdisteillä on kaava:



Keksinnön mukaisten yhdisteiden intravenöösi aktiviteetti on esitetty taulukossa I ja oraali aktiviteetti taulukossa II.

Taulukko I

R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	IgG i.v. (mg/kg)						IgE i.v. (mg/kg)						
				0.03	0.1	0.3	1	3	10	30	0.03	0.3	1	3	10	30
H	H	H	H			0	35	68	85	100		8	9	77	91	100
H	OCH ₃	H	H			0				96				20		46
H	H	OCH ₃	H		37	37	33	82	69			19	63	94	100	
H	OCH ₃	OCH ₃	H		3	3	1	32	52			9	34	83	89	
H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H		45			72				11		83		
H	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-		H	0	56			76			29	53		93		
H	OCH ₃	OC ₂ H ₅	H					75						90		
H	OCH ₃	O-n-C ₃ H ₇	H	12	67	67	86	85			14	80	100	98		
H	OCH ₃	O-i-C ₃ H ₇	H	4	65	65		77			0	78		100		
H	OCH ₃	O-n-C ₄ H ₉	H	11	43	43		62			0	78		100		
H	H	O-n-C ₃ H ₇	H	0	0	0		63			0	18		100		
H	H	Cl	H				37	6	78				0	55	86	
H	Cl	H	H						11						0	35

Taulukko I (jatkoa)

R5	R6	R7	R8	IgG i.v. (mg/kg)			IgE i.v. (mg/kg)		
				0.03	0.1	0.3	0.03	0.3	1
H	H	H	Cl			36			11
H	CH ₃	H	H			32			77
H	H	CH ₃	H			35			22
H	H	H	CH ₃			41			10
CH ₃	H	H	CH ₃			38			28
H	H	CH ₃	CH ₃			40			28
H	CH ₃	H	CH ₃		18	43			77
Intal							29	56	78
								89	99

*myrkyllinen

Taulukko II

R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	IgG p.o. (mg/kg)						IgE p.o. (mg/kg)					
				0.3	1	3	10	30	100	0.3	1	3	10	30	100
H	H	H	H	19	33	42	66	73	89	10	10	23	48	62	73
H	OCH ₃	H	H					56						78	
H	H	OCH ₃	H		5	31	58	71			36	52	83	85	
H	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-		H				50	67					15	85	
H	OCH ₃	OC ₂ H ₅	H					11						67	
H	OCH ₃	O-n-C ₃ H ₇	H	21	47	58	68	60		35	63	82	85	81	
H	OCH ₃	O-i-C ₃ H ₇	H	0	21	50	49			0	38	70	81		
H	OCH ₃	O-n-C ₄ H ₉	H			44						90			
H	H	O-n-C ₃ H ₇	H		0		71				0		32		
H	CH ₃	H	H					76						64	

US patentissa 3 838 126 kuvatulla 8,9-dimetoksitetratsolo-[1,5-c]kinatsol-5(6H)-onilla saatiin kokeiltaessa PCA-kokeessa intravenöösisti annettuna annostasoilla 0,3, 3 ja 30 mg/kg vastaavasti 18, 83 ja 70 %:n suojavaikutus immunoglobuliini G:n (IgG) aiheuttamassa anafylaksiassa, ja annostasoilla 0,3, 3 ja 30 mg/kg vastaavasti 21, 84 ja 85 %:n suojavaikutus immunoglobuliini E:n (IgE) aiheuttamassa anafylaksiassa. Oraalissa lääkannossa tällä yhdisteellä saatiin annostasoilla 30 ja 100 mg/kg 35 ja 57 %:n suojavaikutus IgG:n aiheuttamassa anafylaksiassa ja annostasoilla 30 ja 100 mg/kg vastaavasti 52 ja 59 %:n suojavaikutus IgE:n aiheuttamassa anafylaksiassa.

Esimerkki 1

6-metoksi-7-propoksi-2,4(1H,3H)kinatsoliinidioni

3-propoksi-4-metoksi-2-aminobentsoehappoa (6,2 g, 27 mmoolia) suspendoitiin veteen (180 ml), joka sisälsi etikkahappoa (3,5 ml), ja liuokseen lisättiin tipoitain kaliumisosyanaattiliuosta (6,2 g 20 ml:ssa vettä). Reaktioseosta sekoitettiin 30 - 40°C:ssa 2 tuntia. Sitten lisättiin hitaasti natriumhydroksidipellettejä (55 g) lämpötilassa 40°C:n alapuolella. Lisäyksen päätyttyä reaktioseoksen lämpötila kohotettiin 90°C:een 0,5 tunniksi. Sitten seos jäähdytettiin, väkevöitiin ja siihen lisättiin kloorivetyhappoa tipoitain alle 40°C:n lämpötilassa. Saatu kiinteä aine suodatettiin ja pestiin vedellä. Saanto = 5,0 g (73 %), sp. 259 - 261°C.

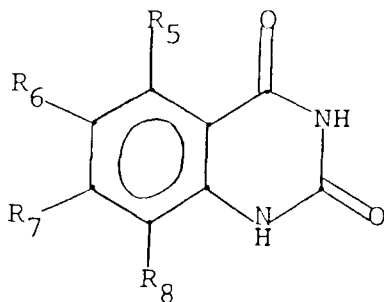
Esimerkki 2

8-metyyli-2,4(1H,3H) kinatsoliinidioni

3-metyyli-antraniilihappoa (15 g, 0,1 moolia), ureaa (36 g, 0,6 moolia) ja fenolia (86 g) sekoitettiin yhteen ja kuumennettiin palautustislaitteen 3 tuntia. Reaktioseos sai sitten jäähtyä 100°C:een ja siihen lisättiin tipoitain etanolia (75 ml). Saatu kiinteä aine suodatettiin ja pestiin kahdesti kylmällä etanolilla, jolloin saatiin 13,2 g (75 %:n saanto), sp. 170°C.

Esimerkki 3

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkkien 1 ja 2 menetelmillä sopivista lähtöaineista.



R_5	R_6	R_7	R_8	Menetelmä	Saanto (%)	Sp. °C
H	H	OCH ₃	H	1	82	317°
H		-OCH ₂ -CH ₂ O-	H	2	66	348°
H	OCH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H	1	88	269°
H	H	H	OCH ₃	2	76	255°
H	H	CH ₃	H	2	36	320°
H	CH ₃	H	H	1	96	316° (haj.)
H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	1	90	287°
H	H	OCH ₂ CH ₃	H	2	38	290°
H	H	CH ₃	CH ₃	2	85	328°
H	CH ₃	H	CH ₃	2	90	290°
CH ₃	H	H	CH ₃	2	50	300°
H	H	H	Cl	2	68	321°
H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	2	76	228°-230°
H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	2	63	261-263°
H	OCH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₅	H	1	69	279°-281°
H	OCH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₃	H	1	46	240°-243°

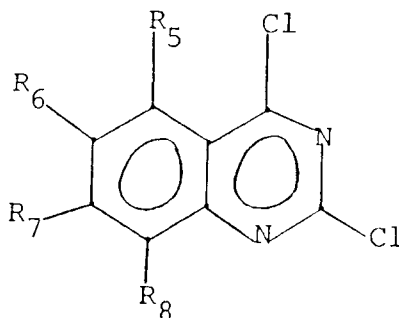
Esimerkki 4

6-metoksi-7-propoksi-2,4-dikloorikinatsoliini

6-metoksi-7-propoksi-2,4(1H,3H)kinatsoliinidionia (4,95 g, 19,7 mmoolia) suspendoitiin fosforioksikloridiin (60 ml). Reaktioseosta kuumennettiin palautustislaitteen 5 tuntia, sitten se jäähdytettiin ja kaadettiin hitaasti 800 ml:lle jäätä. Saatu oranssinruskea sakka suodatettiin ja pestiin kahdesti vedellä ja kuivatettiin. Saanto = 4,8 g (86 %), sp. 118 - 120°C.

Esimerkki 5

Noudattaen esimerkin 4 menetelmää muutettiin sopivat kinatsoliinidionit alla esitetyiksi 2,4-dikloorikinatsoliineiksi.



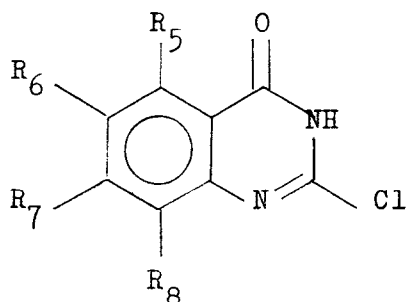
R_5	R_6	R_7	R_8	Saanto (%)	Sp. °C
CH ₃	H	H	CH ₃	72	125°
H	CH ₃	H	CH ₃	45	153°
H	H	CH ₃	CH ₃	33	142°
H	H	H	Cl	40	125°
H	H	CH ₃	H	90	107°
H	H	H	CH ₃	80	137°
H	CH ₃	H	H	64	144°
H	OCH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H	92	190°
H		-OCH ₂ -CH ₂ O-	H	50	225°
H	H	OCH ₃	H	65	118°
H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	73	161°
H	H	H	OCH ₃	90	156°
H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	80	55°
H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	82	118°-120°
H	OCH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₅	H	34	160°-162°
H	OCH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₃	H	38	188°-191°

Esimerkki 66-metoksi-7-propoksi-2-kloori-4(3H)kinatsolinoni

6-metoksi-7-propoksi-2,4-dikloorikinatsoliinia (4,5 g, 15,6 mmoolia) suspendoitiin natriumhydroksidiin ja tetrahydrofuraaniin (30 ml) ja reaktio-seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 36 tuntia, jolloin saatiin kirkas liuos. Seokseen lisättiin vettä (20 ml) ja sitten seos tehtiin happameksi etikkahapolla pH 5:een. Saatu kiinteä aine suodatettiin ja pestiin vedellä, jolloin saatiin 3,8 g (90 %:n saanto) otsikon yhdisteen monokloridia, sp. 246 - 248°C.

Esimerkki 7

Esimerkin 6 menetelmällä muutettiin sopivat 2,4-dikloorikinatsoliinit vastaaviksi 2-kloori-4(3H)kinatsolinoneiksi. Valmistettiin seuraavat yhdisteet:



R_5	R_6	R_7	R_8	Saanto (%)	Sp. °C
CH ₃	H	H	CH ₃	75	247°
H	CH ₃	H	CH ₃	85	235°
H	H	CH ₃	CH ₃	90	225°
H	H	H	Cl	77	141°
H	H	H	CH ₃	71	221°
H	H	CH ₃	H	88	235°
H	CH ₃	H	H	95	225°
H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	47	233°-235°
H	OCH ₃	OCH $\begin{smallmatrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	H	88	247°
H		-OCH ₂ -CH ₂ O-	H	88	282°
H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	83	269°
H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	95	180°
H	H	OCH ₃	H	85	240°
H	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	89	221°
H	OCH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₃	H	88	254°-256°
H	H	H	OCH ₃	87	195°-197°

Esimerkki 87-metoksi-8-propoksitetratsolo[a]kinatsol-5-oni

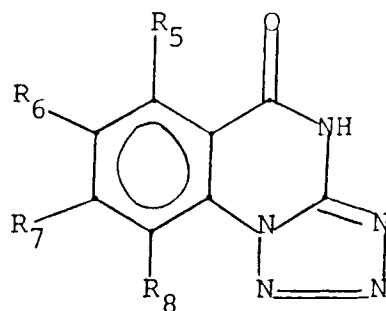
6-metoksi-7-propoksi-2-kloori-4(3H)kinatsolinonia (30 g, 11 mmoolia) suspendoitiin N,N-dimetyyliformamidin (60 ml), veden (40 ml) ja natriumat-
sidin (0,8 g, 12 mmoolia) seokseen, ja seosta keitettiin palautustislaitteen
2 tuntia. Seoksen jäähtyttyä siihen lisättiin vettä (20 ml) ja kiteytynyt
tuote suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Uudelleenkiteyttämällä
N,N-dimetyyliformamidi/vesiseoksesta saatiin 1,0 g (33 %) tetratsoli-yhdis-
tettä, sp. 244 - 245°C.

Analyysi:

laskettu kaavasta C₁₂H₁₃N₅O₃: C 52,36 H 4,76 N 25,44
löydetty: C 52,66 H 4,96 N 25,60

Esimerkki 9

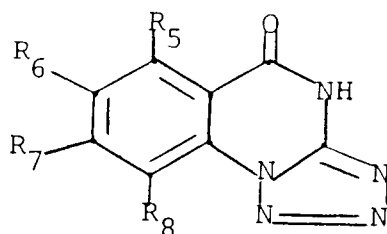
Esimerkin 8 menetelmällä valmistettiin seuraavassa taulukossa luetellut
tetratsolo[a]kinatsol-5-onit sopivista 2-kloori-4(3H)kinatsolinoneista.



<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>R₇</u>	<u>R₈</u>	<u>Saanto (%)</u>	<u>Sp. °C</u>
H	H	H	H	98	243°
H	CH ₃	H	H	50	284°-285°
H	H	CH ₃	H	45	283°-284°
H	H	H	CH ₃	44	229°-230°
CH ₃	H	H	CH ₃	30	214°-215°
H	CH ₃	H	CH ₃	17	251°-252°
H	H	CH ₃	CH ₃	10	252°-253°
H	H	H	Cl	40	264°-265°
H	OCH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H	33	264°-265° (haj.)
H	-OCH ₂ -CH ₂ O-		H	80	291°-292° (haj.)
H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	42	231°-232°
H	H	OCH ₃	H	67	271°-272°
H	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	76	245°-246°
H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	25	264°-265°
H	OCH ₃	OCH ₃	H	57	249°-250°
H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	57	233°-234°
H	OCH ₃	H	H	60	264°-265°
H	Cl	H	H	75	268°-369° (haj.)
H	H	Cl	H	80	340°
H	OCH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₃	H	13	260°-261° (haj.)

Esimerkki 10

Seuraavat yhdisteet valmistettiin sopivasti substituoiduista bentsoehapoista esimerkkien 1, 4, 6 ja 8 menetelmillä.



$\frac{R_5}{\text{---}}$	$\frac{R_6}{\text{---}}$	$\frac{R_7}{\text{---}}$	$\frac{R_8}{\text{---}}$	$\frac{R_5}{\text{---}}$	$\frac{R_6}{\text{---}}$	$\frac{R_7}{\text{---}}$	$\frac{R_8}{\text{---}}$
H	H	n-C ₄ H ₉	H	H	H	H	I
H	H	sec-C ₄ H ₉	H	H	H	-O-CH ₂ -O-	
H	H	t-C ₄ H ₉	H	H	F	F	H
H	H	C ₂ H ₅	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
t-C ₄ H ₉	H	t-C ₄ H ₉	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H
H	O-i-C ₃ H ₇	O-i-C ₃ H ₇	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂
OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	Cl	SO ₂ NH ₂	H
H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	SO ₂ NH ₂	Cl	H
Br	H	H	H	H	OH	OCH ₃	H
H	Br	H	H	H	H	OH	H
H	H	Br	H	H	H	H	OH
H	H	H	Br	H	OC ₃ H ₇	OCH ₃	H
Cl	H	H	H	H	H	OC ₃ H ₇	H
Br	Br	H	H	H	H	H	OC ₃ H ₇
Br	H	Br	H	H	OCH ₃	OH	H

<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>R₇</u>	<u>R₈</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>R₇</u>	<u>R₈</u>
H	H	Br	Cl	OC ₃ H ₇	H	OC ₃ H ₇	H
I	H	H	H	H	H	CF ₃	H
H	I	H	H				
I	H	I	H				
OCOCH ₃	H	OCOCH ₃	H				
H	CF ₃	H	H				
H	OCH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₅	H				
H	OC ₃ H ₇	OCH ₂ C ₆ H ₅	H				

Esimerkki 117-hydroksi-8-metoksitetratsolo[a]kinatsol-5-oni

7-bentsyylioksi-8-metoksitetratsolo[a]kinatsol-5-onia (0,05 g) liuotettiin trifluorietikkahappoon (2 ml) ja liuosta keitettiin palautustislaten 1,5 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin eetteriä (4 ml). Saatu kiinteä aine suodatettiin, pestiin eetterillä (2 x 4 ml) ja ilmakuivattiin. Tuote kiteytettiin uudelleen N,N-dimetyyliformamidi/vesiseoksesta (1:1). Saanti = 0,025 g (48 %), sp. Δ 400°C.

Vastaavalla tavalla 7-metoksi-8-bentsyylioksitetratsolo[a]kinatsol-5-onidebentsyloitiin vastaavaksi 8-hydroksi-yhdisteeksi, joka saatiin trifluoriasetaattisuolana.

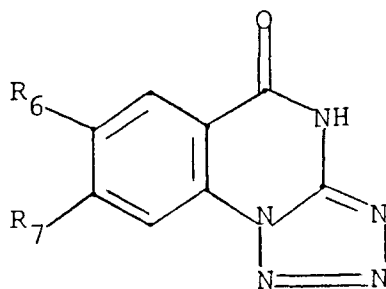
Neutraloimalla yllä saadut suolat natrium- tai kaliumhydroksidilla vedessä saatiin yhdisteet emäksinä.

Esimerkki 127-asetoksi-8-metoksitetratsoli[a]kinatsol-5-oni-tosylaatti

Seosta, jossa oli 7-hydroksi-8-metoksitetratsolo[a]kinatsol-5-onitrifluoriasetaattia (0,01 g), etikkahappoanhydridiä (3 ml) ja p-tolueenisulfonihappoa (0,005 g), kuumennettiin 100°C:ssa 4 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin kloroformiin, liuos tehtiin värittömäksi, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös saatiin kiteytymään lisättäessä eetteriä.

Neutraloimalla vesipitoisessa NaOH:ssa saatiin vastaava emäs.

Vastaavalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet sopivasta alkaanihappoanhydridistä ja esimerkin 11 tuotteesta.



<u>R₆</u>	<u>R₇</u>	<u>R₆</u>	<u>R₇</u>
OCOH	OCH ₃	OCH ₃	OCOH
OCOC ₂ H ₅	OCH ₃	OCH ₃	OCOCH ₃
OCOC ₃ H ₇	OCH ₃	OCH ₃	OCOC ₃ H ₇

Esimerkki 13Injektiovalmiste

1000 g 7-metoksi-8-n-propoksitetratsolo[a]kinatsol-5-onia sekoitetaan hyvin ja jauhetaan yhdessä natriumaskorbaatin (2500 g) kanssa. Jauhettu, kuiva seos täytetään pieniin lääkepulloihin ja steriloidaan etyleenioksidilla, minkä jälkeen pullot suljetaan steriilisti. Intravenöösiin antoon pulloihin lisätään riittävästi vettä liuoksen muodostamiseksi, joka sisältää 5,0 mg aktiivianetta/ml injisoitavaa liuosta.

Esimerkki 14Tabletit

Tablettiperusaine valmistetaan sekoittamalla seuraavat ainekset ilmoitetuissa painosuhteissa

sakkaroosi, U.S.P.	80,3
tapiokatärkkelys	13,2
magnesiumstearaatti	6,5

Tähän tablettiperusaineeseen sekoitetaan sellainen määrä 7-metoksi-8-n-propoksitetratsolo[a]kinatsol-5-onia, että saadaan tabletteja, jotka sisältävät 20, 100 ja 250 mg aktiivianetta tablettia kohti. Kukin koostumus puristetaan tavallisella tavalla tableteiksi, jotka painavat kukin 360 mg.

Esimerkki 15Kapselit

Valmistetaan seos seuraavista aineosista:

kalsiumkarbonaatti, U.S.P.	17,5
dikalsiumfosfaatti	18,8
magnesiumtrisilikaatti, U.S.P.	5,2
laktoosi, U.S.P.	5,2
Perunatärkkelys	5,2

magnesiumstearaatti A	0,8
magnesiumstearaatti B	0,35

Tähän seokseen lisätään sellainen määrä 7-metoksi-8-isopropoksitetratsolo[a]kinatsol-5-onia, että saadaan 10, 25 ja 50 mg aktiivianetta kapselia kohti sisältäviä kapseleita. Koostumukset täytetään tavallisiin kovagelaatiinikapseleihin, 350 mg kuhunkin.

Samalla tavalla valmistetaan kapseleita, jotka sisältävät 2,0 mg ja 6,0 mg aktiivianetta ja joissa on 300 mg kapselia kohti seuraavaa seosta:

<u>Aineosa</u>	<u>Paino mg/kapseli</u>
lääkeaine	2,00
N-metyyliglukamiini	18,00
laktoosi, vedetön	241,20
maissitärkkelys, vedetön	30,00
*talkki	8,80

<u>Aineosa</u>	<u>Paino mg/kapseli</u>
lääkeaine	6,00
N-metyyliglukamiini	18,00
laktoosi, vedetön	237,20
maissitärkkelys, vedetön	30,00
*talkki	8,80

*talkki lisätään ennen kapseleihin täyttöö

Esimerkki 16

Liuos

8-n-propoksitetratsolo[a]kinatsol-5-onia sisältävä liuos valmistetaan seuraavista aineosista:

vaikuttava aine	6,04 g
magnesiumkloridiheksahydraatti	12,36 g
monoetanoliamiini	8,85 ml
propyleeniglykoli	376,00 g
vesi, tislattu	94,00 ml

Saatu liuos sisältää vaikuttavaa ainetta 10 mg/ml ja sopii parenteraaliin, varsinkin intramuskulaariin lääkintaan.

Esimerkki 17

7-metoksi-8-n-propoksitetratsolo[a]kinatsol-5-onin vesiliuosta (joka sisältää 3 mg lääkeainetta liuoksen ml:aa kohti) täytetään standardisumuttimeen, jollaisia saa esim. firmasta Vaponephrine Co., Edison, N.J. Liuosta suihkutetaan ilmanpaineella $0,42 \text{ kp/cm}^2$ suljettuun 20 x 20 x 30 cm:n muoviasastiaan 6 minuuttia. Astiassa on 4 aukkoa joihin sopivat 4:n rotan päät. 4 rottaa altistetaan lääkkeelle samanaikaisesti, jolloin vain niiden päät

tulevat aerosolin kanssa kosketuksiin. Tulokset arvioidaan edellä kuvatulla PCA-reaktiokokeella.

Esimerkki 18

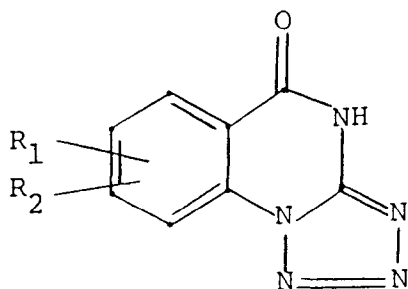
Aerosolisuspensio

7-metoksi-8-n-propoksitetratsolo[a]kinatsol-5-onin (antiallerginen aine) ja muiden kohdassa (a) alla olevissa esimerkeissä olevien aineksien seos mikronisoidaan kuulamylyssä hiukkaskokoon 1 - 5 mikronia. Saatu velli vietään sitten venttiilillä varustettuun tölkkiin, ja venttiilin suuttimen kautta tölkkiin täytetään ponnekaasua (b) paineella noin 2,5 - 2,8 kp/cm² 20°C:ssa.

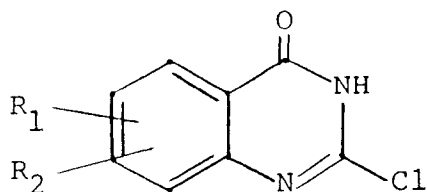
<u>Suspensio A</u>	<u>%</u>
(a) antiallerginen aine	0,25
isopropyylimyristinaatti	0,10
etanoli	26,40
(b) 1,2-diklooritetrafluorietaanin ja 1-klooripentafluorietaanin 60:40-seos	73,25
 <u>Suspensio B</u>	 <u>%</u>
(a) antiallerginen aine	0,25
etanoli	26,50
(b) 1,2-diklooritetrafluorietaanin ja 1-klooripentafluorietaanin 60:40-seos	73,25

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan



mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 on 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksi, bentsyylioksi, hydroksi, trifluorimetyyli, sulfonamido tai halogeeni, ja R_2 :lla on jokin R_1 :n merkitys tai se on vety, tai R_1 ja R_2 ovat yhdessä $-O-CH_2O-$ tai $-O-CH_2-CH_2-O-$, t u n n e t t u siitä, että kaavan



mukainen yhdiste, jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin yllä, saatetaan reagoimaan atsidin kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetty atsiidi on alkalimetalliatsidi.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että atsidia käytetään 5 - 20 %:n molaarisena ylimääränä.

4. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan lämpötila-alueella 50 - 100°C.

5. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan vesi-etanoliseoksessa tai vesi-N,N-dimetyyliformamidiseoksessa.

6. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 ja R_2 merkitsevät alkoksia.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on 7-alkoksi ja R_2 on 8-alkoksi.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on 7-metoksi, ja R_2 on 8-alkoksi.

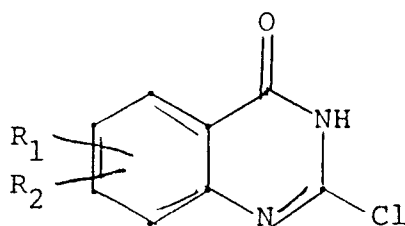
9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_2 on 8-n-propoksi.

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on vety, ja R_2 on 8-alkoksi.

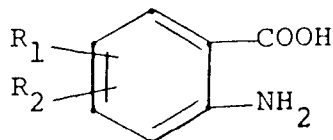
11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_2 on 8-isopropoksi.

12. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_2 on 8-metoksi.

13. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan

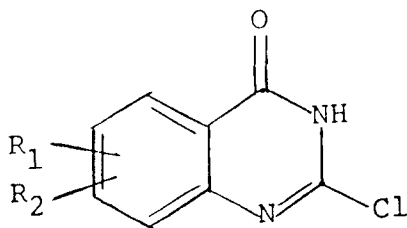


mukainen yhdiste saattamalla kaavan

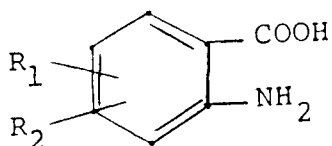


mukainen yhdiste reagoimaan alkalimetallisyanaatin kanssa ja syklisoimalla saatu tuote vesipitoisessa happamassa tai alkalisessa väliaineessa.

14. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan



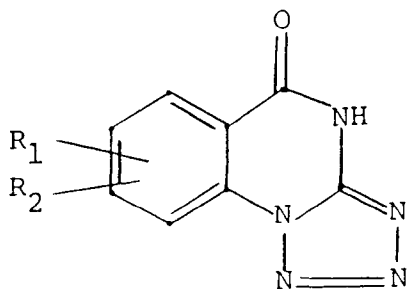
mukainen yhdiste saattamalla kaavan



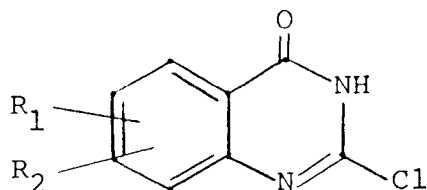
mukainen yhdiste reagoimaan virtsa-aineen kanssa, halogenoimalla saatu yhdiste ja senjälkeen hydrolysoimalla alkali- tai maa-alkalimetallihydrioksidilla.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln



vari R_1 är alkyl med 1 - 4 kolatomer, alkoxi med 1 - 4 kolatomer, alkanoyloxi med 1 - 4 kolatomer, bensyloxi, hydroxi, trifluormetyl, sulfonamido eller halogen och R_2 är vald från samma grupp som R_1 eller är väte, eller R_1 och R_2 bildar tillsammans $-O-CH_2O-$ eller $-O-CH_2-CH_2-O-$, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen framställs genom reagerande av



med en azid.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den utnyttjade aziden är en alkalimetallazid.

3. Förfarande enligt något av föregående patentkravet, k ä n n e t e c k n a t därav, att aziden används i ett molöverskott om 5 - 20 %.

4. Förfarande enligt något av föregående patentkravet, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres vid en temperatur från 50 till 100°C.

5. Förfarande enligt något av föregående patentkravet, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i ett vattenhaltigt etanol- eller vattenhaltigt N,N-dimetylformamidlösningsmedel.

6. Förfarande enligt något av föregående patentkravet, k ä n n e t e c k n a t därav, att vardera R_1 och R_2 är alkoxi.

7. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är 7-alkoxi och R_2 är 8-alkoxi.

8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är 7-metoxi och R_2 är 8-alkoksi.

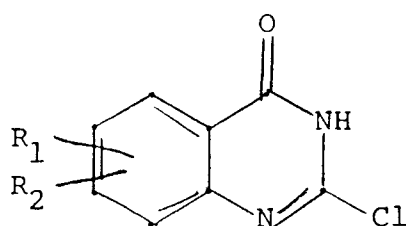
9. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 är 8-n-propoxi.

10. Förfarande enligt något av patentkravet 1 - 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är väte och R_2 är 8-alkoxi.

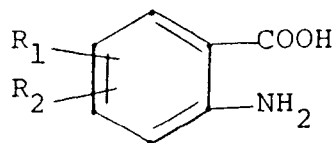
11. Förfarande enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 är 8-isopropoxi.

12. Förfarande enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 är 8-metoxi.

13. Förfarande enligt något av föregående patentkravet, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen med formeln

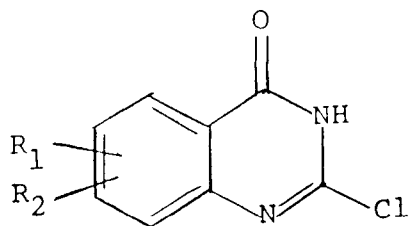


framställs genom reagerande av

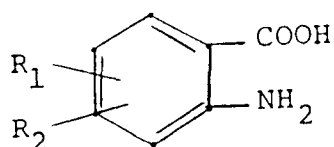


med ett alkalimetallcyanat följt av cykliserande av produkten under vattenhaltiga sura eller alkaliska förhållanden.

14. Förfarande enligt något av patentkravet 1 - 12, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen med formeln



framställs genom reagerande av



med urea följt av halogenarande och efterföljande hydrolys med en alkali- eller alkalisk jordmetallhydroxid.

L. 9

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____
 Iso-Britannia - Storbritannien _____
 Norja - Norge _____
 Ranska - Frankrike _____
 Ruotsi - Sverige _____
 Saksa - BRD - Tyskland _____
 Sveitsi - Schweiz _____
 Tanska - Danmark _____
 USA 3714354 3838126 3835739 4020083

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chemical Abstracts 60160 1743 60161 8307-8

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Elle Manti-Karinen

Allekirjoitus