



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 68818

C (45) Patentti myönnetty 11 11 1985
Patent meddelat

(51) Kv.Ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 265/26

SUOMI—FINLAND

(FI)

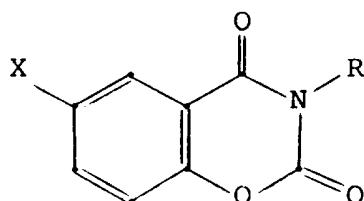
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning	792632
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	23.08.79
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	23.08.79
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	26.02.80
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pym. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.07.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 25.08.78
Ranska-Frankrike(FR) 7824674

- (71) Provesan S.A., 1, Place St. Gervais, 1211 Geneve, Sveitsi-Schweiz(CH)
(72) Antonio Esteve-Subirana, Barcelona, Espanja-Spanien(ES)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten uusien 1,3-bentsoksatsiini-
-2,4-dionien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya te-
rapeutiskt användbara 1,3-bensoxazin-2,4-dioner

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttö-
kelpoisten 1,3-bentsoksatsiini-2,4-dionien valmistamiseksi,
joiden kaava on (I)



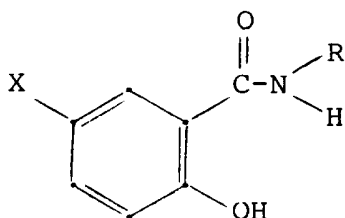
(I)

jossa R on 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli, orto-fenoksi-

fenyyli, orto-tiofenoksifenyyli tai furfuryyli ja X on kloori tai bromi, sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Keksinnölle on tunnusomaista, että

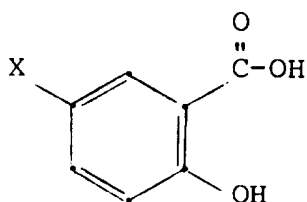
a) salisyylimidi, jonka kaava on (II)



(II)

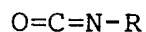
jossa R ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan etyyliklooriformiaatin $\text{Cl-COOC}_2\text{H}_5$ kanssa, tai

b) salisyylihappojohdannainen, jonka kaava on (III)



(III)

jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan isosyanaatin kanssa, jonka kaava on (IV)



(IV)

jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, ja että saatu yhdiste haluttaessa muutetaan happoadditiosuolaksi.

Analgeettinen vaikutus

Yleisen kaavan I mukaisten johdannaisten analgeettinen vaikutus määritettiin koirashiirillä, joiden paino oli 20-25 g. Kokeiltava aine annettiin 5-prosenttisena arabikumisuspensionä oraalisesti käyttämällä esofasiaalista sondia. Annetun liuoksen määrä oli 25 ml/kg ja tutkittavan aineen konsentraatiota vaihdeltiin annettavan annoksen mukaan.

Eläimille aiheutettiin kipuja ruiskuttamalla intra-peritoneaalisesti 0,2 ml/20 g asetyylikoliinibromidiliuosta, jonka konsentraatio oli 0,32 mg/ml. 5 min. ennen testattavan aineen antamista ruiskutettiin asetyylikoliinia 5 hiiren erälle. Sen jälkeen annettiin kokeiltavaa ainetta ja uudestaan asetyylikoliiniruiske 20, 40, 80, 120 ja 160 min kuluttua. Laskettiin aina asetyylikoliiniruiskeen aiheuttamien kouristusten lukumäärä 5 min aikana.

Analgeettinen vaikutus lasketaan seuraavan kaavan mukaan:

$$It = 100 - (Nt/No) \cdot 100 = 100 (1 - Nt/No)$$

jossa It = kivun inhibointi t min kuluttua

No = kouristusten lukumäärä ennen aineen antamista

Nt = kouristusten lukumäärä t min jälkeen aineen antamisesta.

Annettiin useita annoksia kutakin ainetta, jotta voitaisiin määrätä 50-prosentin analgeettinen annos (AD-50).

Kullakin annoksella laskettiin It 20, 40, 80, 120 ja 160 min kuluttua. Analgeettisena vaikutuksena pidetään näiden viiden It -arvon keskiarvoa kullakin annoksella. Analgeettiset vaikutukset piirrettiin graafisesti vastaavan annoksen logaritmin funktiona.

Tästä käyrästä saadaan AD-50, so. annos, joka aiheuttaa 50-prosenttisesti analgeettisen vaikutuksen.

Taulukossa II on esitetty esimerkin vuoksi joillakin uusilla kaavan I mukaisilla johdannaisilla saadut tulokset.

Akuutti toksisuus

Akuutti toksisuus määrättiin oraalisesti hiirillä, joiden paino oli 20-25 g käyttäen 6 eläimen ryhmiä. Annettiin useita annoksia geometrisena sarjana. Tarkkailuaika oli 72 h 50-prosenttisesti letaali annos (LD-50) laskettiin graafisesti käyttäen logaritmista todennäköisyyspaperia. Tulokset on esitetty taulukossa II.

Taulukko II

Esim. n:o	Johdannainen	Annokset mg/kg	
		DA-50	DL-50
1	6-kloori-3-metyyli-1,3-bentsoks- atsiini-2,4-dioni	30	233
2	6-bromi-3-metyyli-1,3-bentsoks- atsiini-2,4-dioni	90	717
3	6-kloori-3-propyyli-1,3-bentsoks- atsiini-2,4-dioni	240	650
8	6-kloori-3-furfuryyli-1,3-bents- oksatsiini-2,4-dioni	280	550
9	6-kloori-3-(o-fenoksifenyyli)- 1,3-bentsoksatsiini-2,4-dioni	675	750
10	6-kloori-3-(o-tiofenoksifenyyli)- 1,3-bentsoksatsiini-2,4-dioni	650	1500
12	6-kloori-3-etyyli-1,3-bentsoks- atsiini-2,4-dioni	172	250

Anti-inflammatorinen vaikutus

Anti-inflammatorinen vaikutus määrättiin koirashiirellä joka on Sprague-Dawley-rotua. Kämpälään aiheutettiin ödeema injektoimalla jalkapohjaan karrageniinin 1-prosenttista liuosta. Kämpälän volyymi mitattiin ennen oraalista aineen antamista ja 2 ja 5 h sen jälkeen käyttäen pletysmometriä. Anti-inflammato-
rinen vaikutus laskettiin vertaamalla kontrolliryhmään. Taulu-
kossa III on esitetty esimerkin vuoksi esimerkin 1 johdannai-
sella saadut tulokset.

Taulukko III

Esim. n:o	Johdannainen	Annos (mg/kg)	Anti-inflammato- rinen vaikutus	
			2 h	5 h
1	6-kloori-3-metyyli-1,3- bentsoksatsiini-2,4- dioni	100	26 %	30 %

Hyvien farmakodynaamisten ominaisuuksiensa ansiosta voi-
daan siis yleisen kaavan I mukaisia johdannaisia käyttää ihmis-
ja/tai eläinlääketieteessä analgeettisina, antipyreettisinä ja
anti-inflammatorisina aineina.

Farmaseuttisilla seoksilla, jotka sisältävät keksinnön mukaisesti, paitsi farmaseuttisesti sopivaa kantaja-ainetta, ainakin yhtä yleisen kaavan I mukaista johdannaista, on hyvin laaja terapeutinen vaikutuskenttä ja niitä voidaan käyttää varsinkin traumatologiassa, kirurgiassa, reumatologiassa, odontomatologiassa, orto-rino-laryngologiassa, pneumologiassa, cardiologiassa, gynekologiassa ja urologiassa. Näitä farmaseuttisia seoksia voidaan käyttää esimerkiksi erilaisten kiputilojen hoitoon, kuten päänsäryssä, migreenissä, hermosäryssä, hammasäryssä, menstruaatiokivuissa, reumatulehduksissa artroosikivuisissa, kuumetaudeissa, vilustumisissa ja influenssassa ja erilaisissa infektioissa.

Tämän keksinnön mukaisten johdannaisten ehdotettu annos ihmisille on noin 100-300 mg/d, annettuna esimerkiksi tabletteina, kapseleina tai peräpuikkoina.

Farmakologiset vertailukokeet

Keskimääräisen verenvuotoajan (TMS) muutoksen määrittämiseksi käytettiin urospuolisia kaneja, jotka eivät olleet valko-muunnoksia ja joiden paino oli 1,5 - 2,5 kg.

Käytettiin Roskam'in (1) alunperin kehittämää ja Laporte'n (2) modifioimaa menetelmää. Ennen tutkittavan aineen antamista otettiin kontrollilukema oikeasta korvasta seuraavasti: jokainen eläin pantiin kehikköön, jotta pää ei pääsisi liikkumaan ja tehtiin neljä viiden viillon sarjaa ulkokorvaan valtimon ja reunalaskimon väliselle alueelle. Jokaisesta viillosta mitattiin vuotoaika haavasta, johon kohdistettiin suihku tislattua vettä, jonka lämpötila oli 38°C.

Tutkittavat yhdisteet annettiin oraalisesti esofagiaalisella sondilla 4-prosenttisena suspensiona arabikumissa. Lopulliset lukemat otettiin 2 tuntia tutkittavan yhdisteen antamisen jälkeen. Jokaisen eläimen vasempaan korvaan tehtiin sama operatio kuin oikeaan korvaan samoissa olosuhteissa. Molempien lukemien erosta laskettiin vuotoajan (TMS) aleneminen prosentteina. Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

(1) Roskam, J.

l'Hémostase spontanée, MASSON ET CIE:

PARIS, 1951

(2) Laporte, J.

Chemotherapie (1961) 3, 62-80

6-kloori-3-metyyli-1,3-bentsoksatsiini-2,4-dionin vaikutus keskimääräiseen vuotoaikaan (TSM) kanilla verrattuna aspiriinin vastaavaan vaikutukseen

Yhdiste	Annos	Annostus- tapa	Koe- eläinten lukumäärä	TSM:n muutos	
				lyheneminen %	piteneminen %
Aspiriini	500 µmol/kg	oraalinen	8	-	32,62 ± 1,93
	1000 µmol/kg	oraalinen	8	-	36,62 ± 1,84
6-kloori- 3-metyyli- 1,3-bents- oksatsiini- 2,4-dioni	500 µmol/kg	oraalinen	6	24,0 ± 1,29	-
	1000 µmol/kg	oraalinen	6	31,16 ± 3,0	-
4-%:inen suspensi- o arabi- kumissa	10 ml/kg	oraalinen	4	4,5 ± 0,64	-

Seuraavassa on selostettu yksityiskohtaisemmin joidenkin yleisen kaavan I mukaisten johdannaisten valmistamista.

Esimerkki 1

6-kloori-3-metyyli-1,3-bentsoksatsiini-2,4-dionin valmistaminen

Lisätään hitaasti (1/2 h) 37 ml (0,375 moolia) etyyliklooriformiaattia liuokseen, jossa oli 18,6 g (0,1 moolia) 5-kloori-N-metyylisalisyyliamidia pyridiinissä. Pidettiin pystyjäähdyttäjän alla 7 h ajan, annettiin jäähtyä, laimennettiin vedellä, suodatettiin ja pestiin tislatussa vedellä. Kiteytettiin uudelleen kloroformista, pestiin metanolilla, joka oli 5 C-asteista, jolloin saatiin 6-kloori-3-metyyli-1,3-bentsoksatsiini-2,4-dionia, sp. 151-153°C (kts. taulukkoa I).

Esimerkki 2

6-bromi-3-metyyli-1,3-bentsoksatsiini-2,4-dionin valmistaminen

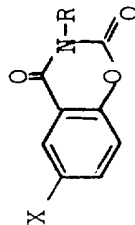
Lisättiin 7,5 ml (0,12 moolia) metyyli-isosyanaattia ja 5 ml trietyyliamiinia liuokseen, jossa oli 21,7 g (0,1 moolia) 5-bromisalisyylihappoa 150 ml:ssa bentseeniä.

Seosta sekoitettiin 1 h ympäristön lämpötilassa ja annettiin sitten kiehua pystyjäähdyttäjän kanssa 6 h. Haihdutettiin kuiviin, kiteytettiin uudestaan metanolista, jolloin saatiin 6-bromi-3-metyyli-1,3-bentsoksatsiini-2,4-dionia, sp. 186°C (kts. taulukkoa I).

Esimerkit 3-9

Kun työskenneltiin kuten edellä on esitetty esimerkeissä 1 ja 2, saatiin johdannaisia, joiden fysikaalis-kemialliset vakiot kuten kiteyttämisluios, sulamispiste ja infrapunaspektrin karakteristiset juovat on esitetty taulukossa I.

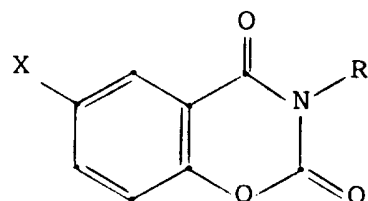
Taulukko I



Esim. n:o	R	X	sp.	Kiteyttämis- liuotin	Saanto %	IR (cm ⁻¹)	Analyysi					
							C	H	Cl	Br	N	
1	CH ₃	Cl	151-3	CHCl ₃	93	1300,1350 1690,1770	laskettu saatu	51,12 51,20	2,86 2,79	16,76 16,70	-	6,63 6,57
2	CH ₃	Br	186	CH ₃ OH	19	1300,1350 1690,1750	laskettu saatu	42,23 42,15	2,36 2,41	-	31,14 31,27	5,47 5,32
3	CH CH ₂ CH ₃	Cl	118	CH ₃ OH	52	1340 1700,1770	laskettu saatu	55,17 55,25	4,21 4,15	14,80 14,73	-	5,85 5,97
4	CH(CH ₃) ₂	Cl	167-9	CH ₃ OH	24	1330 1700,1770	laskettu saatu	55,17 55,08	4,21 4,32	14,80 14,86	-	5,85 5,80
5		Cl	178-80	EtOH/Me ₂ CO	46	1320 1700,1770	laskettu saatu	56,27 56,14	2,90 2,87	12,77 12,69	-	5,05 4,98
6		Cl	167	EtOH	70	1360 1710,1770	laskettu saatu	65,73 65,81	3,30 3,34	9,70 9,77	-	3,83 3,95
7		Cl	150	EtOH	98	1360 1710,1770	laskettu saatu	62,90 63,02	3,17 3,09	9,29 9,34	-	3,67 3,80
8	CH ₂ CH ₃	Cl	120-2	C Cl ₄	51	1340,1350 1700,1770	laskettu saatu	53,27 53,15	3,58 3,63	15,72 15,74	-	6,22 6,15
9	CH ₃	Cl	159-63	AcoEt	6	1300,1360 1690,1770	laskettu saatu	43,94 44,05	2,05 1,98	28,82 28,91	-	5,69 5,75

Patenttivaatimukset

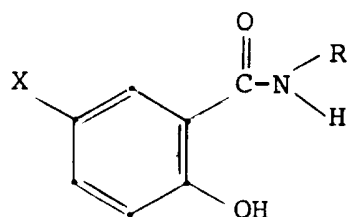
1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1,3-bentsoksatsiini-2,4-dionien valmistamiseksi, joiden kaava on (I)



(I)

jossa R on 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli, orto-fenoksi-fenyyli, orto-tiofenoksifenyyli tai furfuryyli ja X on kloori tai bromi, sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

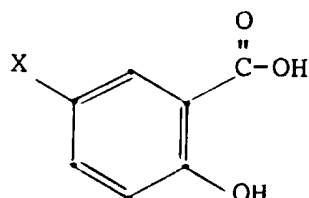
a) salisyyliamidi, jonka kaava on (II)



(II)

jossa R ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan etyyliklooriformiaatin $\text{Cl-COOC}_2\text{H}_5$ kanssa, tai

b) salisyylihappojohdannainen, jonka kaava on (III)



(III)

jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan isosyanaatin kanssa, jonka kaava on (IV)



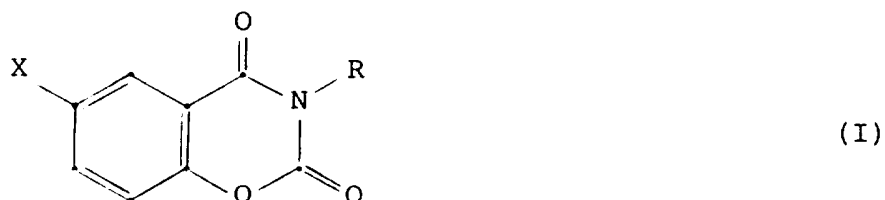
(IV)

jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä,
ja että saatu yhdiste haluttaessa muutetaan happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 6-kloori-3-metyyli-1,3-bentsoksatsiini-2,4-dionin valmistamiseksi, t u n -
n e t t u siitä, että kaavan (II) mukaisena lähtöaineena käytetään 2-hydroksi-5-kloori-N-metyyllibentsamidia.

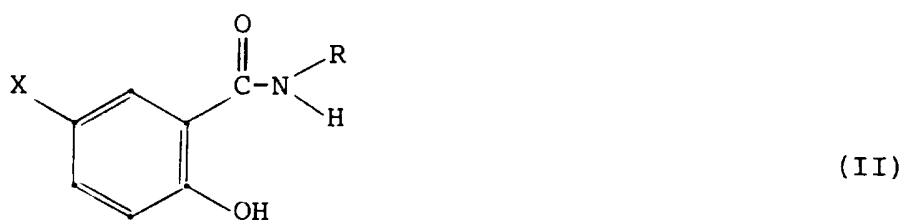
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1,3-bensoxazin-2,4-dioner med formeln (I)



vari R är alkyl med 1 - 3 kolatomer, orto-fenoxifenyl, orto-tiofenoxifenyl eller furfuryl och X är klor eller brom, samt deras fysiologiskt godtagbara syra-additionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en salicylamid med formeln (II)

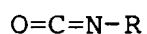


vari R och X har ovan angiven betydelse, omsätts med etylklorformiat $\text{Cl-COOC}_2\text{H}_5$, eller

b) ett salicylsyraderivat med formeln (III)



vari X har ovan angiven betydelse, omsätts med ett isocyanat med formeln (IV)



(IV)

vari R har ovan angiven betydelse,
och att, om så önskas, den erhållna föreningen omvandlas till
ett syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning
av 6-klor-3-metyl-1,3-bensoxazin-2,4-dion, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att såsom utgångsprodukt med formeln (II) an-
vänds 2-hydroxi-5-klor-N-metylbensamid.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

The Merck Index, 9.painos Rahway (1976) p. 238. Chemical Abstracts
vol 81, (1974) p. 37526 Z.