(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 960998 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 960998

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D 307/82 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.03.1996**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.03.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.09.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

06.03.1995 GB 9504460 P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Bräunlich, Gabriele, Wuppertal, SAKSA, (DE)
2 •Fischer, Rüdiger, Köln, SAKSA, (DE)
3 •Es-Sayed, Mazen, Wuppertal, SAKSA, (DE)
4 •Henning, Rolf, Wachtberg, SAKSA, (DE)
5 •Sperzel, Michael, Wuppertal, SAKSA, (DE)
6 •Schlemmer, Karl-Heinz, Wuppertal, SAKSA, (DE)
7 •Nielsch, Ulrich, Wuppertal, SAKSA, (DE)
8 •Tudhope, Stephen, Windsor, Berkshire S14 4JH, ISO-BRITANNIA, (GB)
9 •Sturton, Graham, Bray, Maidenhead SL6 2DW, ISO-BRITANNIA, (GB)
10 •Abram, Trevor S., Marlow, Buckinghamshire SL7 3PR, ISO-BRITANNIA, (GB)
11 •Fitzgerald, Mary F., Begbroke, Oxford OX5 1RN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
N-(3-bentsofuranyyli)ureajohdannaisia

N-(3-bensofuranyl)ureaderivat

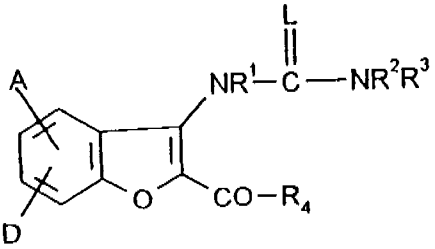
N-(3-bentsofuranyyli)ureajohdannaisia

Keksintö koskee N-(3-bentsofuranyyli)ureajohdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttöä lääkkeissä.

Tiedetään, että fagosyyttien NAPDH-oksidaasi on fysiologinen lähde superoksidiradikaalianionille ja siitä syntyvälle reaktiiviselle happilajille, jotka ovat tärkeitä puolustauduttaessa patogeeneja vastaan. Lisäksi sekä inflammatorisilla (esim. TNFα, IL-1 tai IL-6) ja anti-inflammatorisilla sytokiineilla (esim. IL-10) on keskeinen tehtävä isännän puolustusmekanismissa. Tulehduksellisten välittäjäaineiden hallitsematon tuotanto voi johtaa akuuttiin tai krooniseen tulehdukseen, autoimmuunisairauksiin, kudosvaurioon, monen elimen toimintahäiriöön ja kuolemaan. Lisäksi tiedetään, että fagosyyttien syklisen AMP:n kohoaminen johtaa happiradikaalituotannon estoon ja että tämä solutoiminto on herkempää kuin muut toiminnot, kuten aggregoituminen tai entsyymin vapautuminen.

Bentsofuraani- ja bentsotiofeenijohdannaiset, joilla on lipo-oksigenaasia estävä vaikutus, kuvataan julkaisussa EP 146 243.

Keksintö koskee N-(3-bentsofuranyyli)ureajohdannaisia, joiden yleinen kaava on (I)



(I)

jossa

A ja D ovat samoja tai erilaisia, ja ne ovat: vety, suoraketjuinen tai haaroittunut asyyli tai alkoksikarbonyyli, jossa kussakin on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on kor-

keintaan kuusi hiiliatomia, ja joka on valinnaisesti substituoitu karboksyylillä tai alkoksikarbonyylillä, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, fenoksilla tai bentsoyylillä,

tai ne ovat: halgeeni, karboksyyli, syaani, nitro, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai ryhmä, jonka kaava on $-OR^5$, $-S(O)_aR^6$, $-(O-CH_2CO)_b-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ tai $-NH-SO_2R^{13}$, jossa

R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} ja R^{12} ovat samoja tai erilaisia ja ovat: vety, sykloalkyyli, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, bentsyyli tai 5 - 6-atominen tyydyttynyt tai tyydyttymätön heterosyklinen rengas, jossa on korkeintaan kolme heteroatomia, jotka on valittu sarjasta, joka käsittää N:n, S:n ja O:n, ja johon voi olla fuusioitunut fenyylirengas ja joka on valinnaisesti substituoitu samoilla tai eri substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: halogeeni, syaani, nitro, tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyylillä, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

ne ovat: suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkenyyli tai asyyli, jossa kussakin on korkeintaan 8 hiiliatomia, tai

ne ovat: fenyyli, joka on valinnaisesti monosubstituoitu - disubstituoitu samoilla tai eri substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: nitro, halogeeni, karboksi tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

R^5 on hydroksyyliryhmän suojaryhmä tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

se on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan 8 hiiliatomia, ja joka on substituoitu karboksyylillä, hydroksyylillä, suoraketjuisella tai haaroittuneella asyylilla tai alkoksikarbonyylillä, jossa on kussakin korkeintaan kuusi hiiliatomia, fenoksyylillä,

bentsoyylillä tai 5 - 7-atomisella tyydyttymättömällä heterosyklisellä renkaalla, jossa on korkeintaan kolme heteroatomia, jotka on valittu seuraavista: N, S ja/tai O, ja joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla, syaanilla, nitrolla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyylillä, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

R^5 on ryhmä, jonka kaava on SO_2R^{14}, jossa

R^{14} on fenyyli, trifluorimetyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia,

a on luku 0, 1 tai 2,

b on luku 0 tai 1,

R^7 on vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia,

R^{13} on aryyli, jossa on korkeintaan 6 - 10 hiiliatomia, trifluorimetyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia,

R^1 on vety, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, aminoryhmän suojaryhmä tai ryhmä, jonka kaava on $-CO-R^{15}$, jossa

R^{15} on hydroksyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, sykloalkyyli, jossa on korkeintaan 3 - 6 hiiliatomia, pyridyyli, pyrrolidinyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan 8 hiiliatomia ja joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla, karboksyylillä tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksikarbonyylillä, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

se on fenyyli, joka on valinnaisesti substituoitu hydroksyylillä, karboksyylillä tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla tai alkoksikarbonyylillä, joissa kussakin on korkeintaan kuusi hiiliatomia,

L on happi- tai rikkiatomi,

R^2 ja R^3 ovat samoja tai erilaisia, ja ne ovat: vety, sykloalkyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia,

suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksikarbonyyli tai alkenyyli, joissa kussakin on korkeintaan 8 hiiliatomia, tai

ne ovat: bentsoyyli tai aryyli, jossa on 6 - 10 hiiliatomia ja jotka on valinnaisesti monosubstituoitu - trisubstituoitu samoilla tai erilaisilla substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: halogeeni, syaani, nitro, karboksyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksi, alkoksikarbonyyli tai asyyli, jossa kussakin on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa 5 - 7-atomisen tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on valinnaisesti lisä-O-atomi, ja

R^4 on fenyyli, joka on valinnaisesti monosubstituoitu - trisubstituoitu samoilla tai erilaisilla substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: hydroksyyli, tiofenyyli, sykloalkyyli, jossa on korkeintaan 3 - 6 hiiliatomia, halogeeni, nitro, tetratsolyyli, tiatsolyyli, furanyyli, pyridyyli, trifluorimetyyli, difluorimetyyli, syaani, karboksyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksi, alkoksikarbonyyli tai asyyli, jossa kussakin on korkeintaan 8 hiiliatomia, tai

fenyyli on valinnaisesti substituoitu fenyylillä, joka on valinnaisesti monosubstitoitu - disubstituoitu halogeenilla tai ryhmällä, jonka kaava on $-NR^{16}R^{17}$, $-SR^{18}$, SO_2R^{19} tai $-O-SO_2R^{20}$, jossa

R^{16} ja R^{17} ovat kuten edellä määriteltiin R^7:lle ja R^8:lle, ja ne ovat samoja tai erilaisia kuin viimeksi mainittu ryhmä, tai

R^{16} on vety, ja

R^{17} on suoraketjuinen tai haaroittunut asyyli, jossa aon korkeintaan kuusi hiiliatomia,

R^{18} on vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia,

R^{19} ja R^{20} ovat samoja tai erilaisia, ja ne ovat: suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, bentsyyli tai fenyyli,

sekä niiden suoloja.

Fysiologisesti hyväksyttävät suolat ovat edullisia esillä olevan keksinnön yhteydessä. N-(3-bentsofuranyyli)-ureajohdannaisen fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voivat olla keksinnön mukaisten aineiden metalli- tai ammoniumsuolat, joissa on vapaa karboksyyliryhmä. Suoloja, jotka ovat erityisesti edullisia, ovat esimerkiksi natrium-, kalium-, magnesium- tai kalsiumsuolat, sekä myös ammoniumsuolat, jotka on johdettu ammoniakista tai orgaanisista amiineista, kuten esimerkiksi etyyliamiinista, di- tai trietyyliamiinista, di- tai trietanoliamiinista, disykloheksyyliamiinista, dimetyyliaminoetanolista, arginiinista, lysiinistä tai etyylidiamiinista.

Fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voivat olla myös esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden suolat, jotka on muodostetu epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa. Edullisia suoloja, jotka on muodostettu epäorgaanisten happojen kanssa, joita ovat esimerkiksi kloorivetyhappo, bromivetyhappo, fosforihappo tai rikkihappo, tai suolat, jotka on muodostettu orgaanisten karboksyyli- tai sulfonihappojen kanssa, joita ovat esimerkiksi etikkahappo, maleiinihappo, fumaarihappo, omenahappo, sitruunahappo, viinihappo, etaanisulfonihappo, bentseenisulfonihappo, tolueenisulfonihappo tai naftaleenidisulfonihappo.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä stereoisomeerimuodoissa, jotka käyttäytyvät joko kuten kuva tai peilikuva (enantiomeerit), tai jotka eivät käyttäydy kuten kuva tai peilikuva (diastereomeerit). Keksintö koskee sekä vastakohta- että rasemaattimuotoja, kuin myös diastereomeeriseoksia. Rasemaattimuodot, kuten diastereomeerit, voidaan erottaa stereoisomeerisesti yhtenäisiksi rakenneosiksi tunnetulla tavalla.

Heterosyklinen rengas tarkoittaa yleisesti 5 - 7-atomista tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä, edullisesti 5 - 6-atomista tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä rengasta, jossa voi olla korkeintaan kolme happi-, rikki- ja/tai typpiatomia heteroatomeina ja johon voi olla fuusioituna toinen aromaattinen rengas.

Seuraavat heterosykliset ryhmät mainitaan edullisina ryhminä: tienyyli, furyyli, pyrrolyyli, pyridyyli, pyrimidyyli, pyratsinyyli, pyridatsinyyli, kinolyyli, isokinolyyli, kinatsolyyli, kinoksatsolyyli, sinnolyyli, tiatsolyyli, dihydrotiatsolyyli, bentsotiatsolyyli, isotiatsolyyli, bentsisotiatsolyyli, oksatsolyyli, bentsoksatsolyyli, isoksatsolyyli, bentsimidatsolyyli, indolyyli, morfolinyyli, pyrrolidinyyli, piperidyyli, piperatsinyyli, oksatsolyyli, oksatsolinyyli tai triatsolyyli.

Aminoryhmän suojaryhmä edellä mainitun määritelmän yhteydessä tarkoittaa yleisesti suojaryhmiä, jotka on valittu sarjasta, joka koostuu seuraavista: bentsyylioksikarbonyyli, 3,4-dimetoksibentsyylioksikarbonyyli, 3,5-dimetoksibentsyylioksikarbonyyli, 2,4-dimetoksibentsyylioksikarbonyyli, 4-metoksibentsyylioksikarbonyyli, 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli, 2-nitrobentsyylioksikarbonyyli, 2-nitro-4,5-dimetoksibentsyylioksikarbonyyli, metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli, butoksikarbonyyli, isobutoksikarbonyyli, tert-butoksikarbonyyli, allyylioksikarbonyyli, vinyylioksikarbonyyli, 2-nitrobentsyylioksikarbonyyli, 3,4,5-trimetoksibentsyylioksikarbonyyli, sykloheksoksikarbonyyli, 1,1-dimetyylietoksikarbonyyli, adamantyylikarbonyyli, ftaloyyli, 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, 2,2,2-trikloori-tert-butoksikarbonyyli, mentyylioksikarbonyyli, fenoksikarbonyyli, 4-nitrofenoksikarbonyyli, fluorenyyli-9-metoksikarbonyyli, formyyli, asetyyli, propionyyli, pivaloyyli, 2-klooriasetyyli, 2-bromiasetyyli, 2,2,2-trifluoriasetyyli,2,2,2-triklooriasetyyli, bentsoyyli, 4-klooribentsoyy-

li, 4-nitrobentsoyyli, ftaali-imido, isovaleroyyli tai bentsyylioksimetyleeni, 4-nitrobentsyyli, 2,4-dinitrobentsyyli tai 4-nitrofenyyli.

Edullisia yhdisteitä, joilla on yleinen kaava (I), ovat yhdisteet, joissa

A ja D ovat samoja tai erilaisia, ja ne ovat vety, suoraketjuinen ja haaroittunut asyyli tai alkoksikarbonyyli, jossa kussakin on korkeintaan viisi hiiliatomia, tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia ja joka on valinnaisesti substituoitu karboksyylillä, hydroksyylillä, alkoksikarbonyylillä, jossa on korkeintaan viisi hiiliatomia, fenoksilla tai bentsoyylillä, tai

ne ovat fluori, kloori, bromi, nitro, trifluorimetyyli tai ryhmä, jonka kaava on $-OR^5$, $-S(O)_a-R^6$, $(O-CH_2CO)_b-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO-NR^{11}R^{12}$ tai $-NH-SO_2-R^{13}$, jossa

R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} ja R^{12} ovat samoja tai erilaisia ja ovat seuraavia: vety, syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, kinolyyli, pyridyyli, imidatsolyyli, 1,3-tiatsolyyli tai tienyyli, jotka on valinnaisesti substituoitu samoilla tai eri substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: fluori, kloori, bromi, jodi, syaani, nitro, tai suoraketjuisella tai haaroittunella alkyylillä, jossa on korkeintaan viisi hiiliatomia,

ne tarkoittavat suoraketjuista tai haaroittunutta alkyylia, alkenyylia tai asyylia, jossa kussakin on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

ne tarkoittavat fenyyliä, joka on valinnaisesti monosubstituoitu tai disubstituoitu samoilla tai eri substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: nitro, fluori, kloori, bromi, jodi, karboksyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan viisi hiiliatomia, tai

R^5 on bentsyyli, asetyyli tai tetrahydropyranyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia,

se on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia ja joka on substituoitu karboksyylillä, hydroksyylillä, suoraketjuisella tai haaroittuneella asyylillä tai alkoksikarbonyylillä, joissa kussakin on korkeintaan neljä hiiliatomia, fenoksyylillä, bentsoyylillä tai pyridyylillä, imidatsolyylillä, tienyylillä tai furyylillä, jotka on valinnaisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, syaanilla, nitrolla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyylillä, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia, tai

R^5 on ryhmä, jonka kaava on $-SO_2-R^{14}$, jossa

R^{14} on fenyyli, trifluorimetyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia,

a on luku 0, 1 tai 2,

b on luku 0 tai 1,

R^7 on vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia,

R^{13} on fenyyli, trifluorimetyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia,

R^1 on vety, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia, tert-butoksikarbonyyli tai ryhmä, jonka kaava on $-CO-R^{15}$, jossa

R^{15} on hydroksyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia, syklopentyyli, sykloheksyyli, pyridyyli, pyrrolidinyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan viisi hiiliatomia ja joka on valinnaisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, karboksyylillä tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksikarbonyylillä, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia, tai

se on fenyyli, joka on valinnaisesti substituoitu hydroksyylillä, karboksyylillä tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla tai alkoksikarbonyylillä, jossa kussakin on korkeintaan neljä hiiliatomia,

L on happi- tai rikkiatomi,

R^2 ja R^3 ovat samoja tai erilaisia, ja ne ovat: vety, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksikarbonyyli tai alkenyyli, jossa kussakin on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

ne ovat: bentsoyyli tai fenyyli, jotka on valinnaisesti monosubstituoitu - trisubstituoitu samoilla tai erilaisilla substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: fluori, kloori, bromi, jodi, karboksyyli, syaani, nitro tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan viisi hiiliatomia, tai

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa pyrrolidinyyli-, piperidinyyli- tai morfolinyylirenkaan, ja

R^4 on fenyyli, joka on valinnaisesti monosubstituoitu - trisubstituoitu samoilla tai eri substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: hydroksyyli, tiofenyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, fluori, kloori, bromi, jodi, nitro, tetratsolyyli, tiatsolyyli, furanyyli, pyridyyli, trifluorimetyyli, difluorimetyyli, syaani, karboksyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksi, alkoksikarbonyyli tai asyyli, jossa kussakin on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

fenyyli on valinnaisesti substituoitu fenyylillä, joka on valinnaisesti monosubstituoitu - disubstituoitu fluorilla, kloorilla tai bromilla,

sekä niiden suolat.

Erityisesti edullisia yhdisteitä, joilla on yleinen kaava (I), ovat yhdisteet, joissa

A ja D ovat samoja tai erilaisia, ja ne ovat vety, suoraketjuinen tai haaroittunut asyyli tai alkoksikarbonyyli, jossa kussakin on korkeintaan neljä hiiliatomia, tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia, ja joka on valinnaisesti substituoitu karboksyylillä tai alkoksikarbonyylillä, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia, fenoksilla tai bentsoyylillä, tai se on

fluori, kloori, bromi, nitro, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, tai ryhmä, jonka kaava on $-OR^5$, $-S(O)_a-R^6$, $(O-CH_2CO)_b-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ tai $-NH-SO_2-R^{13}$, jossa

R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} ja R^{12} ovat samoja tai erilaisia ja ovat seuraavia: vety, syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, kinolyyli, pyridyyli, imidatsolyyli, 1,3-tiatsolyyli tai tienyyli, jotka on valinnaisesti substituoitu samoilla tai eri substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: fluori, kloori, bromi, jodi, syaani, nitro, tai suoraketjuisella tai haaroittunella alkyylillä, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia,

ne tarkoittavat suoraketjuista tai haaroittunutta alkyylia, alkenyylia tai asyylia, jossa kussakin on korkeintaan kolme hiiliatomia, tai

ne tarkoittavat fenyyliä, joka on valinnaisesti monosubstituoitu - disubstituoitu samoilla tai eri substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: nitro, fluori, kloori, bromi, jodi, karboksyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia, tai

R^5 on bentsyyli, asetyyli tai tetrahydropyranyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia,

se on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia ja joka on substituoitu karboksyylillä, hydroksyylillä, suoraketjuisella tai

haaroittuneella asyylillä tai alkoksikarbonyylillä, joissa kussakin on korkeintaan kolme hiiliatomia, fenoksyylillä, bentsoyylillä tai pyridyylillä, imidatsolyylillä tai tienyylillä, tai

R^5 on ryhmä, jonka kaava on $-SO_2-R^{14}$, jossa

R^{14} on fenyyli, trifluorimetyyli tai metyyli,

a on luku 0, 1 tai 2,

b on luku 0 tai 1,

R^7 on vety, metyyli tai etyyli,

R^{13} on fenyyli, trifluorimetyyli tai metyyli,

R^1 on vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia, tai se on ryhmä, jonka kaava on $-CO-R^{15}$, jossa

R^{15} on hydroksyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia, syklopentyyli, sykloheksyyli, pyridyyli, pyrrolidinyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia ja joka on valinnaisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, karboksyylillä tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksikarbonyylillä, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia,

tai se on fenyyli, joka on valinnaisesti substituoitu hydroksyylillä, karboksyylillä tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla tai alkoksikarbonyylillä, jossa kussakin on korkeintaan kolme hiiliatomia,

L on happi- tai rikkiatomi,

R^2 ja R^3 ovat samoja tai erilaisia, ja ne ovat: vety, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksikarbonyyli tai alkenyyli, jossa kussakin on korkeintaan viisi hiiliatomia, tai

ne ovat: bentsoyyli tai fenyyli, jotka on valinnaisesti monosubstituoitu - trisubstituoitu samoilla tai erilaisilla substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: fluori, kloori, bromi, jodi, karboksi, syaani, nitro

tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia, tai

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa pyrrolidinyylirenkaan, ja

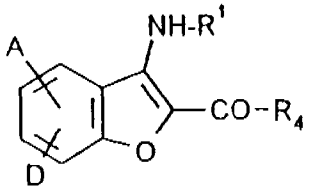
R^4 on fenyyli, joka on valinnaisesti monosubstituoitu - trisubstituoitu samoilla tai eri substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: hydroksyyli, tiofenyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, fluori, kloori, bromi, nitro, tetratsolyyli, tiatsolyyli, furanyyli, pyridyyli, trifluorimetyyli, difluorimetyyli, syaani, karboksyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksi, alkoksikarbonyyli tai asyyli, jossa kussakin on korkeintaan viisi hiiliatomia, tai

fenyyli on valinnaisesti substituoitu fenyylillä, joka on valinnaisesti monosubstituoitu - disubstituoitu kloorilla,

sekä niiden suolat.

Lisäksi on löydetty menetelmä yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, ja siinä

yhdisteet, joiden yleinen kaava on (II)



(II)

jossa

A, D, R^1 ja R^4 ovat kuten edellä määriteltiin,

saatetaan reagoimaan yhdisteiden kanssa, joiden yleinen kaava on (III)

$$R^2\text{-}N{=}C{=}L \qquad (III)$$

jossa

L ja R^2 ovat kuten edellä määriteltiin,

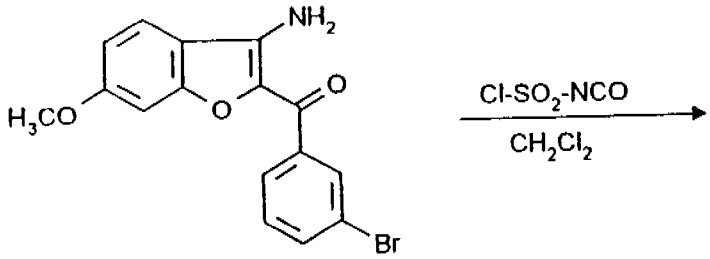
tehottomissa liuottimissa, mahdollisesti emäksen ja/tai apuaineen läsnä ollessa,

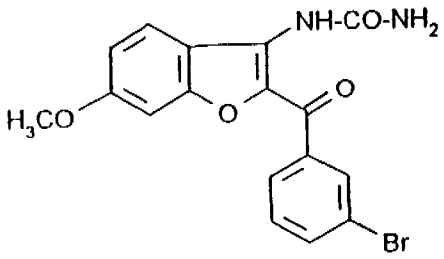
ja tapauksessa, jossa R^2/R^3 = H ja L = O,
yhdisteet, joiden yleinen kaava on (II), saatetaan reagoimaan yhdisteiden kanssa, joiden yleinen kaava on (IIIa)

$$E\text{-}SO_2\text{-}N\text{-}C\text{-}O \qquad (IIIa)$$

jossa
E on halogeeni, edullisesti kloori,
ja tapauksessa, jossa R^2/R^3 = H ja L = S,
yhdisteet, joiden yleinen kaava on (II), saatetaan reagoimaan NH_4SCN:n kanssa,
ja tapauksessa, jossa R^1, R^2 ja/tai R^3 ei ole H, aminoryhmistä muodostetaan johdannainen tunnetuilla menetelmillä.

Esillä olevan keksinnön menetelmää voidaan valaista esimerkillisesti seuraavilla kaavoilla:





Sopivia liuottimia ovat yleisesti tavanomaiset orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Tällaisia liuottimia ovat eetterit, kuten dietyylieetteri, dioksaani tai tetrahydrofuraani, asetoni, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi tai alkoholit, kuten meta-

noli, etanoli, propanoli tai halogeenihiilivedyt, kuten dikloorimetaani, trikloorietaani tai tetrakloorimetaani. Dikloorimetaani on edullinen.

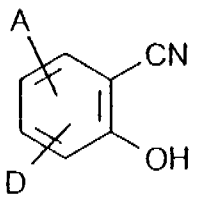
Sopivia emäksiä ovat yleisesti epäorgaaniset tai orgaaniset emäkset. Tällaisia ovat edullisesti alkalimetallihydroksidit, kuten esimerkiksi natriumhydroksidi, natriumvetykarbonaatti tai kaliumhydroksidi, maa-alkalimetallihydroksidit, kuten esimerkiksi bariumhydroksidi, alkalimetallikarbonaatit, kuten kalsiumkarbonaatti, tai maa-alkalimetalli- tai orgaaniset amiinit (trialkyyli-C_{1-6}-amiinit), kuten trietyyliamiini, tai heterosykliset renkaat, kuten 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani (DABCO), 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeni (DBU), tai amidit, kuten natriumamidit, litiumbutyyliamidi tai butyylilitium, pyridiini tai metyylipiperidiini. On myös mahdollista käyttää emäksinä alkalimetalleja, kuten natriumia tai sen hydridejä, kuten natriumhydridiä. Kaliumkarbonaatti, trietyyliamiini, natriumvetykarbonaatti ja natriumhydroksidi ovat edullisia.

Menetelmä suoritetaan yleensä lämpötila-alueella, joka on -30 - +100 °C, edullisesti -10 - +50 °C.

Menetelmä suoritetaan yleensä normaalissa paineessa. Se voidaan kuitenkin suorittaa myös kohotetussa paineessa tai alennetussa paineessa (esimerkiksi paineessa 0,5 - 5 bar).

Emästä käytetään määränä, joka on 1 - 10 mol, edullisesti 1,0 - 4 mol suhteessa yhteen mooliin yhdisteitä, joiden yleinen kaava on (III) tai (IIIa).

Yleisen kaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat lajina uusia ja ne valmistetaan siten, että ensin saatetaan yhdisteet, joiden kaava on (IV)



(IV)

jossa

A ja D ovat kuten edellä määriteltiin,

reagoimaan yhdisteiden kanssa, joiden yleinen kaava on (V)

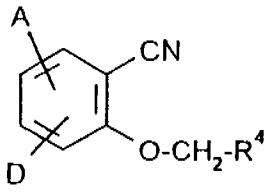
$$R^4\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}T \quad (V)$$

jossa

R^4 on kuten edellä määriteltiin, ja

T kuvaa tyypillistä lähtevää ryhmää, joka voi olla esimerkiksi kloori, bromi, jodi, tosylaatti tai mesylaatti, edullisesti bromi,

jolloin saadaan yhdisteitä, joiden yleinen kaava on (VI)



(VI)

jossa

A, D ja R^4 ovat kuten edellä määriteltiin,

jossakin edellä mainituista liuottimista ja emäksistä, edullisesti trietyyliamiinissa ja dimetyyliformamidissa,

ja jotka seuraavassa viimeisessä vaiheessa saatetaan reagoimaan $NaOC_2H_5/C_2H_5OH$:n kanssa.

Menetelmä suoritetaan tavallisesti normaalissa paineessa. Se voidaan kuitenkin suorittaa myös kohotetussa paineessa tai alennetussa paineessa (esimerkiksi paineessa, joka on 0,5 - 5 bar).

Yhdisteet, joiden yleinen kaava on (III), (IIIa), (IV), (V) ja (VI), ovat tunnettuja yhdisteitä ja joissakin tapauksissa uusia yhdisteitä, joita voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä.

Yllättäen havaittiin, että yhdisteet, joiden yleinen kaava on (I), estävät happiradikaalin muodostumista,

kuin myös TNFα (tuumorin nekroositekijä) -tuotantoa, mutta ne voimistavat IL-10:n vapautumista. Nämä yhdisteet kohottivat solun syklisen AMP:n tasoa estämällä mahdollisesti fagosyyttifosfodiesteraasiaktiivisuutta.

Esillä olevan keksinnön yhdisteet estävät erityisesti polymorfonukleaaristen leukosyyttien (PMN) aiheuttamaa superoksidituotantoa. Lisäksi nämä yhdisteet estävät TNFα:n vapautumista ja voimistavat IL-10-tuotantoa ihmisen monosyyteissä vastineena erilaisille ärsykkeille, joita ovat mm. bakteerilipopolysakkaridi (LPS), vastin-opsonisoitu tsymosaani (ZymC3b) ja IL1ß.

Kuvatut vaikutukset välittyvät mahdollisesti solun cAMP:n kohoamisen kautta, mikä johtuu mahdollisesti cAMP:n hajoamisesta vastaavan tyypin IV fosfodiesteraasin estosta.

Niitä käytetään siten lääkkeinä hoidettaessa akuutteja ja kroonisia tulehdusprosesseja.

Esillä olevan keksinnön yhdisteet ovat edullisesti sopivia hoidettaessa tai estettäessä akuutteja ja kroonisia tulehdus- ja autoimmuunisairauksia, jollaisia ovat emfyseema, keuhkorakkulantulehdus, keuhkoshokki, kaikentyyppiset astmat, COPD, ARDS, keuhkoputkentulehdus, valtimonkovetustauti, nivelkuluma, ruoansulatuskanavan tulehdukset, nivelreuma, sydänlihastulehdus, verenmyrkytys, verenmyrkytykseen liittyvä shokki, niveltulehdus, reumaan liittyvä nikamatulehdus ja nivelrikko, gram-negatiivisten bakteerien aiheuttama verenmyrkytys, toksinen shokkioireyhtymä, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, luun resorptiosairaudet, reperfuusiovauriot, siirrännäinen vs. isäntä -reaktio, siirrännäisen hyljintä, malaria, lihaskivut, HIV, AIDS, vaikea aliravitsemustila, Cronhin tauti, haavainen paksunsuolentulehdus, kuume, punahukka, multippeliskleroosi, tyypin I sokeritauti, psoriaasi, Bechetin tauti, anafylaktoidinen purppura, munuaistulehdus, krooninen munuaiskeräsen tulehdus, tulehduksellinen suolisairaus

ja leukemia. Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat lisäksi käyttökelpoisia vähennettäessä infarktikudoksen vauriota uudelleenhapettumisen jälkeen. Tässä tapauksessa on edullista antaa samanaikaisesti allopurinolia ksantiinioksidaasin estämiseksi. Yhdistelmähoito superoksididismutaasilla on myös käyttökelpoinen.

Kokeen kuvaus

1. Ihmisen PMN:n valmistus

Terveiltä koehenkilöiltä otettiin verta suonesta ja neutrofiilit puhdistettiin dekstraanisedimentaatiolla ja suspensoitiin uudelleen puskuroituun väliaineeseen.

2. Superoksidiradikaalianionien FMLP:llä stimuloidun tuotannon esto

Neutrofiileja (2,5 x 10^5 ml^{-1}) sekoitettiin sytokromi C:n kanssa (1,2 mg/ml) mikrotiitterilevyn kuopissa. Keksinnön mukaisia yhdisteitä lisättiin dimetyylisulfoksidissa (DMSO). Yhdisteen konsentraatio oli 2,5 nM - 10 µM, DMSO-konsentraatio oli 0,1 til-% kaikissa kuopissa. Kun oli lisätty sytokalasiini b:tä (5 µg x ml^{-1}), levyä inkuboitiin viisi minuuttia 37 °C:ssa. Neutrofiileja stimuloitiin sitten lisäämällä 4 x 10^{-8} M FMLP:tä ja superoksidin synty mitattiin superoksididismutaasilla estettävissä olevan sytokromi C:n vähenemisenä seuraamalla OD_{550}-arvoa Thermomax-mikrotiitterilevyspektrofotometrissä. Alkuperäiset määrät laskettiin käyttäen kinetiikan laskemiseksi tarkoitettua Softmax-ohjelmaa. Keksinnön yhdistettä sisältämättömät kuopat sisälsivät 200 yksikköä superoksididismutaasia.

Superoksidituotannon esto laskettiin seuraavasti:

$$\frac{[1-((Rx-Rb))]}{((Ro-Rb))} \cdot 100$$

Rx = Keksinnön mukaista yhdistettä sisältävän kuopan estomäärä

Ro = Kontrollikuopan estomäärä

Rb = Superoksididismutaasia sisältävän, keksinnön yhdistettä sisältämättömän kuopan estomäärä

Keksinnön yhdisteiden IC_{50}-arvot olivat 0,07 - 10 µM.

3. PMN:n syklisen AMP:n konsentraation mittaaminen

Keksinnön mukaisia yhdisteitä inkuboitiin yhdessä $3,7 \times 10^6$ PMN:n kanssa viisi minuuttia 37 °C:ssa ennenkuin lisättiin 4×10^{-8} M FMLP:tä. Kuuden minuutin kuluttua proteiini saostettiin lisäämällä 1 til-% väkevää HCl:a, joka oli 96 til-% etanolissa, joka sisälsi 0,1 mM EDTA:ta. Sentrifugoinnin jälkeen etanoliuutteet haihdutettiin kuiviin N_2-atmosfäärissä ja suspensoitiin uudelleen 50 mM Tris/HCl:oon, pH 7,4, joka sisälsi 4 mM EDTA:ta. Uutteissa olevan syklisen AMP:n konsentraatio määritettiin käyttäen syklisen AMP:n proteiiniin sitoutumiskoetta, jota toimittaa Amersham International plc. Syklisen AMP:n konsentraatiot ilmoitettiin prosentteina vehiikkelistä, joka sisälsi kontrolli-inkubaatioita.

Yhdisteet kohottivat cAMP-tasoa 1 µM:ssa yhdistettä 0 - 400 % kontrolliarvoista.

4. PMN-fosfodiesteraasikoe

Tämä koe suoritettiin partikulaattifraktiona, joka saatiin ihmisen PMN:stä, oleellisin osin tavalla, jonka ovat kuvanneet Souness ja Scott (Biochem. J. 291, 389 - 395, 1993). Partikulaattifraktioita käsiteltiin natriumvanadaatti/glutationilla kirjoittajien kuvaamalla tavalla fosfodiesteraasientsyymissä olevan erillisen stereospesifisen kohdan ilmoittamiseksi. Keksinnön mukaisten yhdisteiden IC_{50}-arvot olivat 0,001 - 10 µM.

5. Ihmisen verihiutaleen fosfodiesteraasikoe

Tämä koe suoritettiin oleellisin osin Schmidt et al:n kuvaamalla tavalla (Biochem. Pharmacol. 42, 153 - 162, 1991), paitsi että homogenaattia käsiteltiin vana-

daattiglutationilla edellä kuvatulla tavalla. Keksinnön yhdisteiden IC_{50}-arvot olivat suurempia kuin 100 µM.

6. Sitoutumisen määritys rolipramin sitoutumiskohtaan rotan aivokalvoissa

Tämä suoritettiin olennaisesti Schneiderin et al. kuvaamalla menetelmällä (Eur. J. Pharmacol. 127, 105 - 115, 1986). Keksinnön mukaisten yhdisteiden IC_{50}-arvot olivat alueella 0,01 - 10 µM.

7. Ihmisen monosyyttien valmistus

Verta otettiin normaaleilta luovuttajilta. Monosyytit eristettiin perifeerisestä verestä tiheyssentrifugoimalla, sen jälkeen pesemällä ja erottamalla dekantoimalla sentrifugoidut osat.

8. Endotoksiinilla aiheutettu TNF:n vapautuminen

Monosyyttejä (1 x 10^6 ml^{-1}) stimuloitiin LPS:llä (2 µg ml^{-1}) ja inkuboitiin yhdessä yhdisteiden kanssa, joita oli eri konsentraatioina (10^{-4} - 10 µg ml^{-1}). Yhdisteet liuotettiin DMSO/väliaineeseen (2 til-%). Soluja inkuboitiin RPMI-1640-väliaineessa, johon oli lisätty glutamiini/FCS:ä, ja 37 °C:ssa kosteutetussa atmosfäärissä 5 % CO_2:n kanssa. 18 - 24 tunnin kuluttua TNF määritettiin sakan yläpuolella olevista nesteistä ihmisen TNF-spesifisellä ELISA-menetelmällä (medgenix). Kontrollit olivat eistimuloituja ja LPS-stimuloituja monosyytteja, joissa ei ollut yhdisteitä. Esimerkki 2, 13 ja 16 saavat aikaan LPS:llä aiheutetun TNF-aktiivisuuden eston ihmisen monosyyteissä (IC_{50}: 10^{-3} - 1 µg ml^{-1}).

9. Endotoksiinilla aiheutettu shokkikuolleisuus hiirissä

B6D2F1-hiiriä (n = 10) herkistettiin galaktosamiinilla (600 mg/kg), ja shokki ja kuolleisuus laukaistiin LPS:llä (0,01 µg/hiiri). Yhdisteet annosteltiin suonensisäisesti tunti ennen LPS:ää. Kontrolleina toimivat LPS:lle altistetut hiiret, jotka eivät saaneet yhdistettä. Hiiret kuolivat 8 - 24 tuntia LPS:n annon jälkeen. Esimerkki 2,

13 ja 16 vähentävät endotoksiinilla aiheutettua kuolleisuutta noin 70 - 100 % annoksilla 3 - 30 mg/kg.

Galaktosamiini/LPS-välitteinen kuolleisuus väheni.

10. Ihmisen monosyyttien stimulointi ja sytokiinitasojen määrittäminen

Ihmisen monosyyttejä (2 x 10^5 1 ml:ssa) stimuloitiin 100 ng/ml LPS:ää, 0,8 mg/ml zymC3b:tä tai 10 ng/ml IL-1ß:aa koeyhdisteiden läsnä ollessa. Lopullinen DMSO-konsentraatio pidettiin 0,1 til-%:na. Soluja inkuboitiin yön yli kosteutetussa atmosfäärissä, jossa oli 5 % CO_2:ta, 37 °C:ssa. Sakan yläpuolella olevat nesteet kerättiin talteen ja varastoitiin -70 °C:seen. TNFα-konsentraatio mitattiin ELISA-menetelmällä, käyttäen A6 anti-TNFα -monokloonista vasta-ainetta (Miles) primaarisena vasta-aineena. Sekondaarinen vasta-aine oli polyklooninen anti-TNFα-vasta-aine IP300 (Genzyme), ja havainnointivasta-aine oli polyklooninen kanin anti-IgG -emäksinen fosfataasikonjugaatti (Sigma). IL-10 määritettiin ELISA:lla (Biosource). Esimerkki 2 estää LPS:llä ja IL-10:llä aiheutetun TNFα-tuotannon, ja IC_{50}-arvo on 1 - 2 µM, kun taas zymC3b:llä aiheutettu TNFα-tuotanto estyi noin 50 % konsentraationa 10 µM. Esimerkki 2 vahvistaa myös IL-10:n vapautumista stimuloimatta itse IL-10-tuotantoa. Konsentraatiolla 10 µM IL-10-tuotannossa on noin 3 - 4 -kertainen nousu.

Uudet vaikuttavat yhdisteet voidaan muuttaa tunnetulla tavalla tunnetuiksi formulaatioiksi, kuten tableteiksi, päällystetyiksi tableteiksi, pillereiksi, rakeiksi, aerosoleiksi, siirapeiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja liuoksiksi, käyttäen tehottomia, myrkyttömiä, farmaseuttisesti sopivia apuaineita tai liuottimia. Tässä yhteydessä terapeuttisesti vaikuttavaa yhdistettä tulee olla kussakin tapauksessa mukana konsentraationa, joka on noin 0,5 - 90 paino-% kokonaisseoksesta, se on määrinä, jotka ovat riittäviä aiottujen annostusrajojen saavuttamiseksi.

Formulaatiot valmistetaan esimerkiksi lisäämällä vaikuttaviin yhdisteisiin liuottimia ja/tai apuaineita,

mikäli soveliasta, käyttäen emulgaattoreita ja/tai dispergointiaineita, ja esimerkiksi, kun laimentimena käytetään vettä, orgaanisia liuottimia voidaan käyttää apuliuottimina, mikäli tarpeen.

Annostelu tapahtuu tunnetulla tavalla, edullisesti suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolelle, erityisesti kielelle tai suonensisäisesti.

Annettaessa ruoansulatuskanavan ulkopuolelle voidaan käyttää vaikuttavan yhdisteen liuoksia sopivia nestemäisiä vehiikkelejä käyttäen.

Yleisesti on osoittautunut tehokkaaksi suonensisäistä antotapaa käytettäessä annostella määriä, jotka ovat noin 0,001 - 10 mg/kg, edullisesti noin 0,01 - 5 mg/kg ruumiinpainoa kohden tehokkaiden tulosten aikaan saamiseksi, ja suun kautta annettaessa annostus on noin 0,01 - 25 mg/kg, edullisesti 0,1 - 10 mg/kg ruumiinpainoa kohden.

Tästä huolimatta voi olla tarpeen poiketa mainituista määristä, riippuen erityisesti ruumiinpainosta tai antotavasta, yksilöllisestä reaktiosta lääkettä kohtaan, sen formulaatiotavasta ja ajasta tai aikavälistä, jona annostelu tapahtuu. Siten joissakin tapauksissa voi olla riittävää antaa pienempiä kuin edellä mainittuja annoksia, kun taas joissakin tapauksissa mainittu yläraja täytyy ylittää. Tapauksissa, joissa annetaan suhteellisen suuria määriä, on edullista jakaa määrät useisiin yksittäisiin annoksiin, jotka annetaan päivän mittaan.

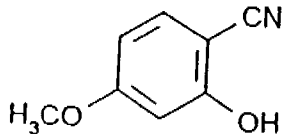
Liuottimet

I petroolieetteri:etyyliasetaatti 1:1
II petroolieetteri:etyyliasetaatti 5:1
III petroolieetteri:etyyliasetaatti 5:2
IV etyyliasetaatti
V dikloorimetaani:metanoli 5:1
VI dikloorimetaani
VII sykloheksaani:etyyliasetaatti 3:1
VIII dikloorimetaani:metanoli 50:1

Lähtöyhdisteet

Esimerkki I

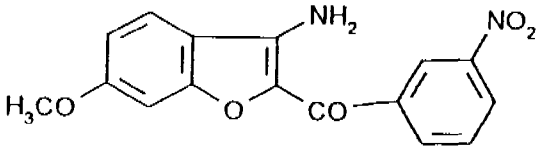
2-hydroksi-4-metoksibentsonitriili



2-hydroksi-4-metoksibentsaldehydiä (55 g; 0,36 mol), hydroksyyliamiinihydrokloridia (30 g; 0,43 mol) ja natriumformaattia (34 g; 0,5 mol) kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa muurahaishapossa (200 ml; 98 - 100 %) 1,25 tuntia. Liuos jäähdytettiin sitten nopeasti jäähauteessa sekoittaen 30 min aikana. Syntynyt saostuma erotettiin suodattamalla ja pestiin hyvin vedellä. Kuivaamisen jälkeen, eksikkaattori tyhjössä, saatiin otsikon yhdiste (45 g; 0,3 mol; 84 % saanto) tiilenpunaisena kiinteänä aineena, s.p. 169 - 171 °C, rf (EtOAc) 0,43.

Esimerkki II

(3-amino-6-metoksi-bentsofuran-2-yyli)-(3-nitrofenyyli)metanoni



Yhtä suuret määrät, 5 g (33,5 mmol) 2-hydroksi-4-metoksibentsonitriiliä ja 8,2 g (33,5 mol) omega-bromi-3-nitroasetofenonia liuotettiin 30 ml:aan DMF:a ja 4,6 ml trietyyliamiinia lisättiin. Seosta kuumennettiin 75 °C:seen 90 min, se tukahdutettiin vedellä ja uutettiin kolme kertaa dikloorimetaanilla. Liuotin tislattiin pois tyhjössä ja jäännöstä kuivattiin yön yli. Käsittelemätöntä tuotetta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa seoksessa, jossa oli 150 mg natriumia 50 ml:ssa etanolia, 90 minuuttia. Kun oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan, liuotin

tislattiin pois, jäännös liuotettiin veteen ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin Na_2SO_4:llä, väkevöitiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin edelleen kromatografoimalla (silikageeli 60).

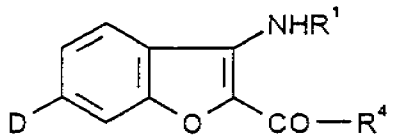
Saanto: 9,6 g (92 %)

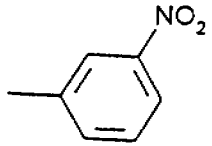
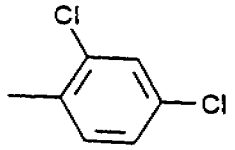
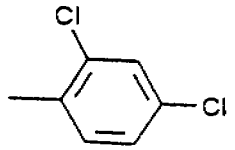
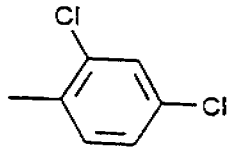
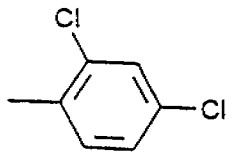
R_f: 0,18 (III)

Sulamispiste: 214 °C

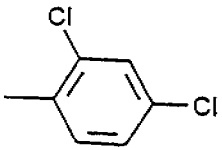
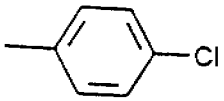
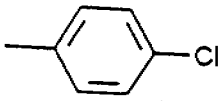
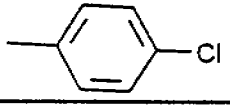
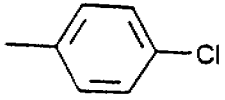
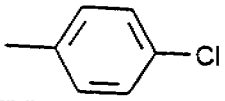
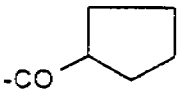
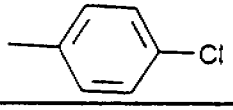
Taulukoissa I - IV esitetyt yhdisteet valmistettiin esimerkissä I kuvatulla menetelmällä.

Taulukko I

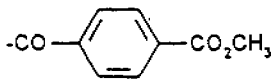
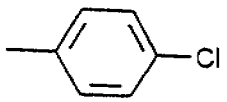
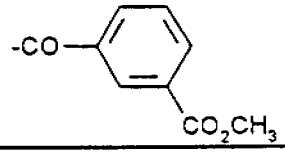
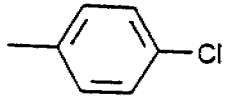
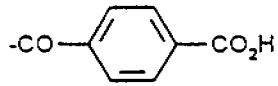
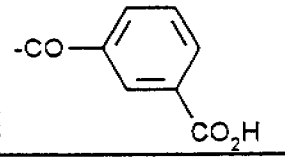
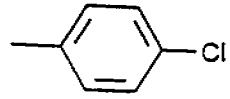
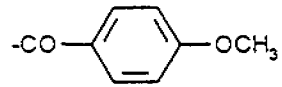
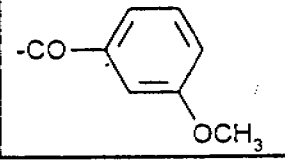


Esim. nro	D	R^1	R^4	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f *
III	$-OCH_3$	$-CO-CH_3$		202	100	0,39 (V)
IV	$-OCH_3$	H		162	57	0,73 (V)
V	$-OCH_3$	$-CO-CO_2CH_3$		190	34	0,43 (VI)
VI	$-OCH_3$	$-CO_2CH_3$		107	9	63 (VI)
VII	$-OCH_3$	$-CO-CO_2H$		166	32	0,09 (V)

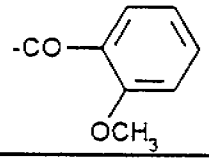
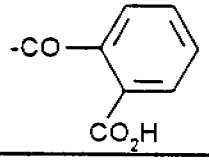
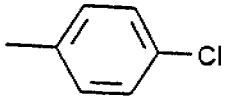
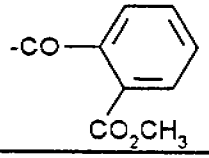
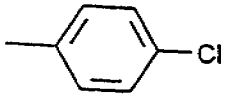
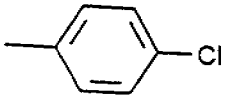
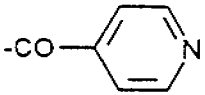
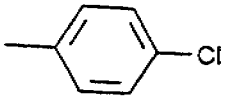
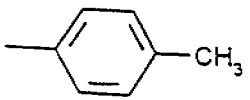
Taulukko I (jatkuu)

Esim. nro	D	R^1	R^4	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f *
VIII	$-OCH_3$	$-CH_3$		119-121	30	0,62 (IV)
IX	$-OCH_3$	$-CO-CO_2C_2H_5$		159	70	0,53 (VI)
X	$-OCH_3$	$-CO-CO_2H$		199	87	0,07 (V)
XI	$-OCH_3$	H		183	99	0,69 (V)
XII	$-OCH_3$	$-CO-CH_3$		179	70	0,87 (V)
XIII	$-OCH_3$	$-CO-(CH_2)_2-CH_3$		131,5	60	0,57 (V)
XIV	$-OCH_3$			124,5	54	0,62 (VI)

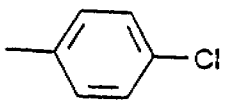
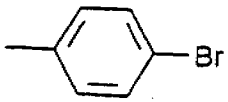
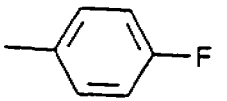
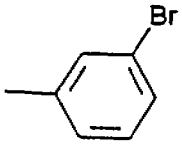
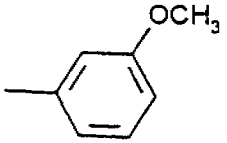
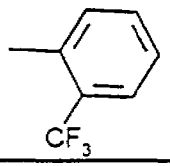
Taulukko I (jatkuu)

Esim. nro	D	R^1	R^4	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f *
XV	$-OCH_3$			238	41	0,43 (VI)
XVI	$-OCH_3$			202	50	0,41 (VI)
XVII	$-OCH_3$			308	11	0,32 (V)
XVIII	$-OCH_3$			279	45	0,37 (V)
XIX	$-OCH_3$			206	72	0,59 (VI)
XX	$-OCH_3$			177	80	0,58 (VI)

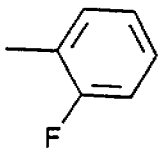
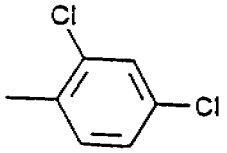
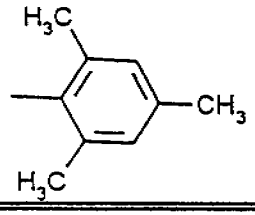
Taulukko I (jatkuu)

Esim. nro	D	R^1	R^4	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f *
XXI	$-OCH_3$			155 (haj.)	74	0,1 (VI)
XXII	$-OCH_3$			163	72	0,44 (VI)
XXIII	$-OCH_3$			139	44	0,44 (V)
XXIV	$-OCH_3$	$-CO-(CH_2)_3-Br$		177	84	0,64 (VI)
XXV	$-OCH_3$			230	64	0,77 (V)
XXVI	$-OCH_3$	H		238	91	0,66 (IV)

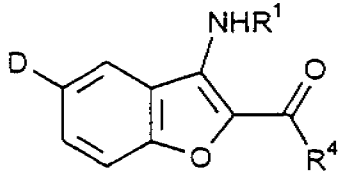
Taulukko I (jatkuu)

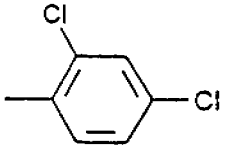
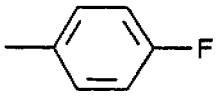
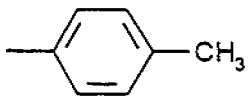
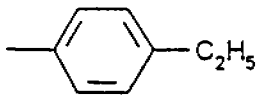
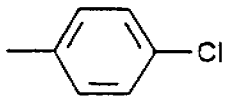
Esim. nro	D	R^1	R^4	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f *
XXVII	$-OCH_3$	$-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$		129	16	0,92 (V)
XXVIII	$-OCH_3$	H		122	82	0,62 (IV)
XXIX	$-OCH_3$	H		149-151	56	0,64 (IV)
XXX	$-OCH_3$	H		135	30	0,6 (I)
XXXI	$-OCH_3$	H		123	89	0,7 (I)
XXXII	$-OCH_3$	H		136	41	0,8 (I)

Taulukko I (jatkuu)

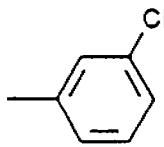
Esim. nro	D	R^1	R^4	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f *
XXXIII	$-OCH_3$	H		137	47	0,3 (III)
XXXIV	-OH	H			19	0,56 (IV)
XXXV	$-OCH_3$	H		214	90	0,67 (IV)

Taulukko II

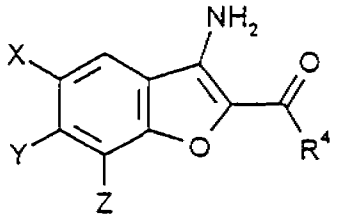


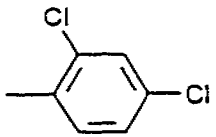
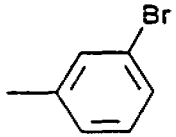
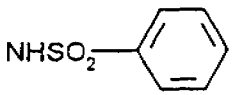
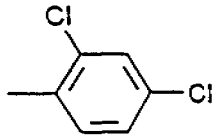
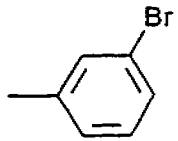
Esim. nro	D	R^1	R^4	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f *
XXXVI	OCH_3	H		90	90	0,1 (VI)
XXXVII	OCH_3	H		155	62	0,4 (VI)
XXXVIII	OCH_3	H		170	kvant.	0,6 (VI)
XXXIX	OCH_3	H		220	9	0,65 (VI)
XL	OCH_3	H		258	63	0,33 (I)

Taulukko II (jatkuu)

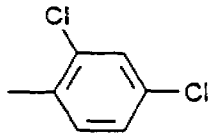
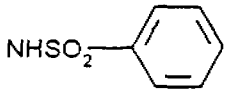
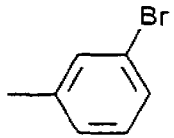
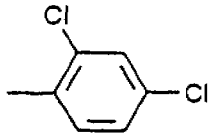
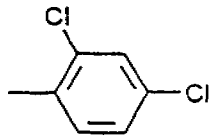
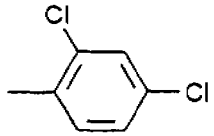
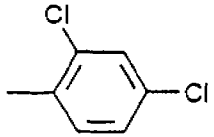
Esim. nro	D	R^1	R^4	sp. (^oC)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f *
XLI	OCH_3	H		130	61	0,4 (I)

Taulukko III

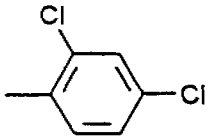


Esim. nro	X	Y	Z	R^4	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
XLII	H	$COCH_3$	H		209	19	0,72 (V)
XLIII	H	$COCH_3$	H		198	37	0,7 (V)
XLIV	H		H		223	25	0,71 (V)
XLV	H	$COOCH_3$	H		253	30	0,72 (V)

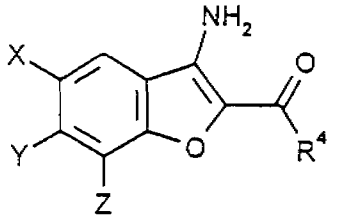
Taulukko III (jatkuu)

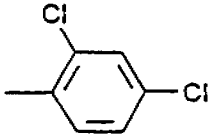
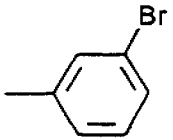
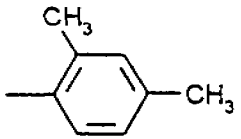
Esim. nro	X	Y	Z	R^4	sp. (^oC)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
XLVI	H	$COOCH_3$	H		258	51	0,70 (V)
XLVII	H		H		210	72	0,67 (V)
XLVIII	H	CF_3	H				
XLIX	H	CN	H				
L	H	NO_2	H				
LI	H	CH_3	H				

Taulukko III (jatkuu)

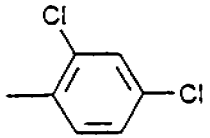
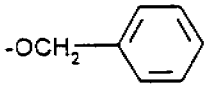
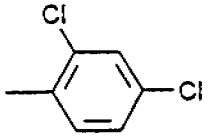
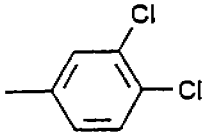
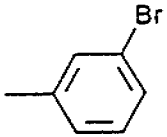
Esim. nro	X	Y	Z	R^4	sp. (^oC)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
LII	H	OCH_3	H				

Taulukko IV

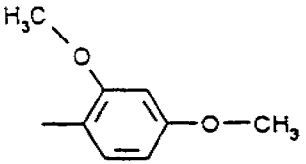
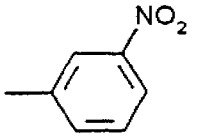


Esim. nro	X	Y	Z	R^4	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
LIII	H	H	OCH_3		210	57	0,4 (III)
LIV	H	H	OCH_3		157	41	0,44 (III)
LV	OCH_3	H	H		147	69	0,78 (V)

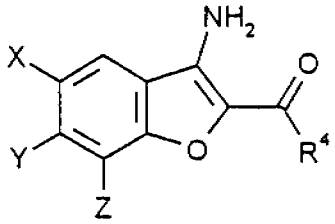
Taulukko IV (jatkuu)

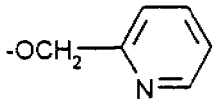
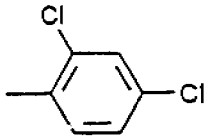
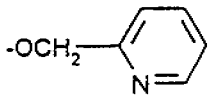
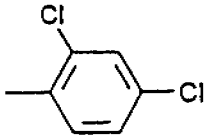
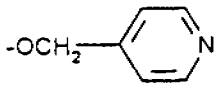
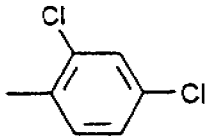
Esim. nro	X	Y	Z	R^4	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
LVI	Cl	OCH_3	H		214	62	0,4 (V)
LVII	H		H		150	46	0,5 (V)
LVIII	OCH_3	H	H		178	68	0,7 (V)
LIX	OCH_3	H	H		125	39	0,78 (V)

Taulukko IV (jatkuu)

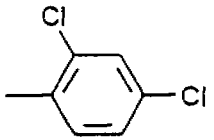
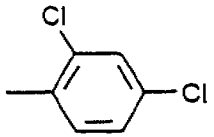
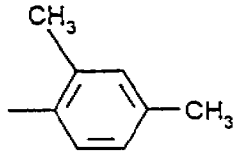
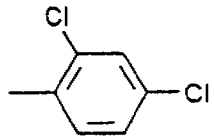
Esim. nro	X	Y	Z	R^4	sp. (^oC)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
LX	OCH_3	H	H		127	59,4	0,65 (V)
LXI	OCH_3	H	H		171	47	0,83 (V)

Taulukko V

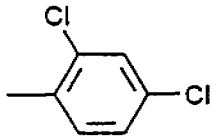


Esim. nro	X	Y	Z	R	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
LXII	H		H				
LXIII		H	H				
LXIV		H	H				

Taulukko V (jatkuu)

Esim. nro	X	Y	Z	R	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
LXV	H	OCF_3	H				
LXVI	H	NH_2	H				
LXVII	H	OCH_3	H		155	18	0,5 (III)
LXVIII	H	$CONH_2$	H				

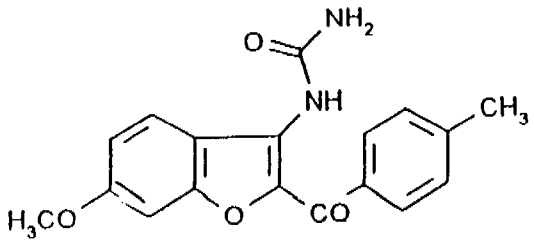
Taulukko V (jatkuu)

Esim. nro	X	Y	Z	R	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
LXIX	H	OC_2H_4OH	H				

Valmistusesimerkit

Esimerkki I

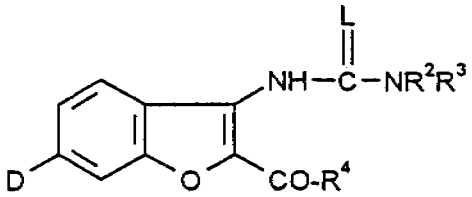
N-(3-(6-metoksi-2-(4'-metyylibentsoyyli)bentsofuranyyli)urea

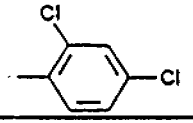
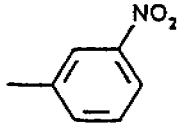
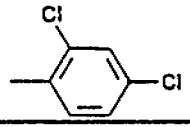


1 g (3,55 mmol) yhdistettä esimerkistä II liuotettiin dikloorimetaaniin (20 ml), jäähdytettiin 0 °C:seen ja siihen lisättiin tipoittain 30 minuutin aikana klkoorisulfonyyli-isosyanaattia (0,55 g, 3,99 mmol) dikloorimetaanissa (10 ml), minkä jälkeen reaktio lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin vielä neljä tuntia. Lisättiin vettä (20 ml) ja reaktiota sekoitettiin yön yli. Dikloorimetaani poistettiin tyhjössä ja jäännös otettiin talteen etyyliasetaattiin, pestiin suolaliuoksella, erotettiin ja kuivattiin $MgSO_4$:llä. Haihduttamalla saatiin kiinteää ainetta, joka trituroitiin pentaanissa, jolloin saatiin otsikon yhdiste (1 g; 3,1 mmol; 87 %) keltaisena kiinteänä aineena, s.p. 258 - 260 °C, rf (CH_3OH:CH_2Cl_2 1:1) 0,82.

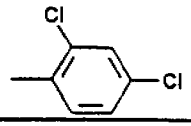
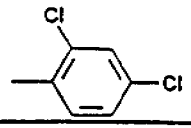
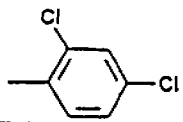
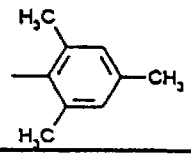
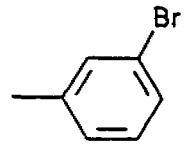
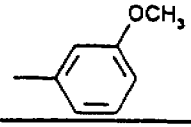
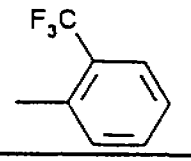
Taulukossa 1 esitetyt yhdisteet valmistettiin esimerkin 1 menetelmää käyttäen:

Taulukko 1

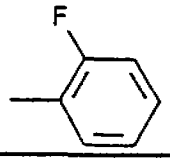
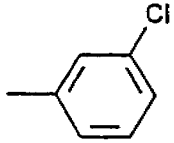
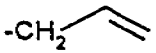
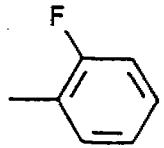
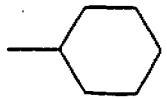
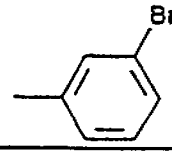
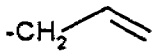
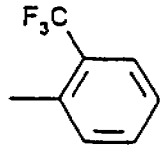
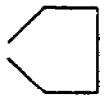
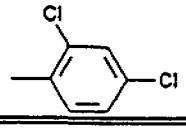


Esim. nro	D	L	R^2	R^3	R^4	Saanto (% teoreettisesta)	sp. (°C)	R_f *
2	$-OCH_3$	O	H	H		82	218 (haj.)	0,2 (V)
3	$-OCH_3$	O	H	H		92	264	0,54 (V)
4	$-OCH_3$	O	H	H		87	266	0,55 (V)
5	$-OCH_3$	O	H	H		14	206-7	0,65 (V)
6	$-OCH_3$	O	H	H		59	23	0,2 (V)
7	H_3CO_2C-O	O	H	H		53	208-9	0,6 (V)

Taulukko 1 (jatkuu)

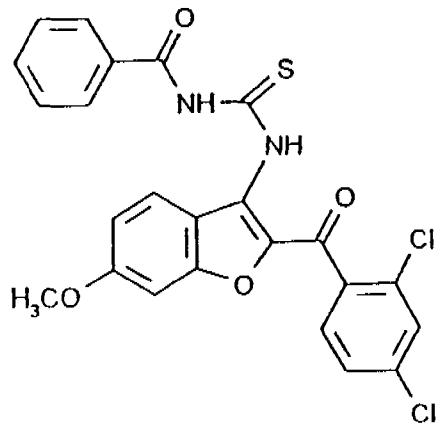
Esim. nro	D	L	R^2	R^3	R^4	Saanto (% teoreettisesta)	sp. (°C)	R_f *
8	HO	O	H	H		65	337-9	0,12 (V)
9	H_3C-O	O	H	$-CH_3$		56	174	0,87 (V)
10	H_3C-O	O	$-CH_3$	$-CH_3$		22	204	0,7 (V)
11	H_3C-O	O	H	H		41	217	0,62 (IV)
12	H_3C-O	O	H	H		89	200	0,5 (I)
13	H_3C-O	O	H	H		91	201	0,4 (I)
14	H_3C-O	O	H	H		93	212	0,2 (III)

Taulukko 1 (jatkuu)

Esim. nro	D	L	R^2	R^3	R^4	Saanto (% teoreettisesta)	sp. (°C)	R_f *
15	H_3C-O	O	H	H		67	204	0,2 (III)
16	H_3C-O	O	H	H		63	187	0,7 (V)
17	H_3C-O	O	H			54	174	0,9 (V)
18	H_3C-O	O	H			100	142	0,49 (II)
19	H_3C-O	O	H			16	207	0,21 (II)
20	H_3C-O	O				18	187	0,89 (V)

Esimerkki 21

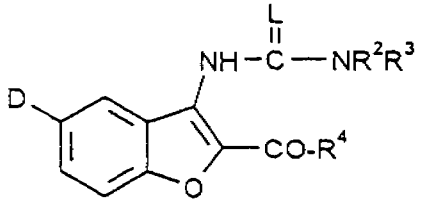
N-bentsoyyli-N'-(3-(2-(2',4'-diklooribentsoyyli)-6-metoksibentsofuranyyli)tiourea

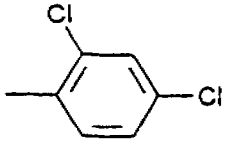
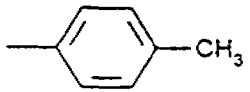
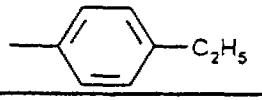
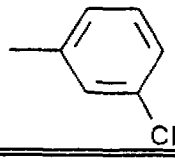


1,35 g (4 mmol) esimerkin IV yhdistettä ja bentsoyyli-isotiosyanaattia (720 mg; 4,4 mmol) kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa asetonissa (20 ml) 24 tuntia, minkä jälkeen reaktio jäähdytettiin ja kaadettiin jääveteen, samalla sekoittaen. Saostuma eristettiin suodattamalla ja pestiin vedellä. Kuivaamisen jälkeen, eksikkaattorissa tyhjössä, eristettiin otsikon yhdiste (1,6 g; 3,3 mmol; 84 % saanto) keltaisena kiinteänä aineena, s.p. 100 - 102 °C, rf 0,67 (IV).

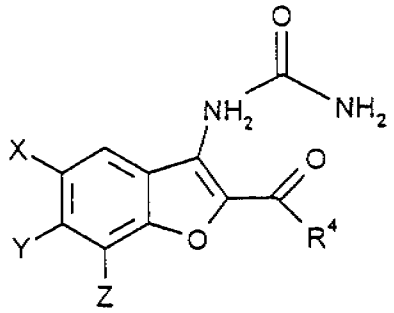
Taulukoissa 2 - 6 esitetyt yhdisteet valmistettiin esimerkin 1 menetelmää käyttäen:

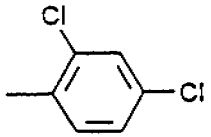
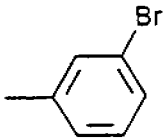
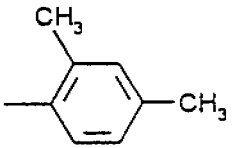
Taulukko 2



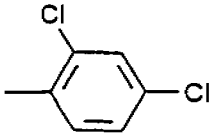
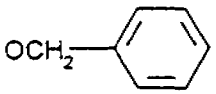
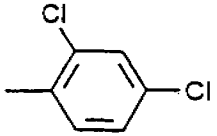
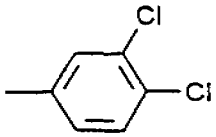
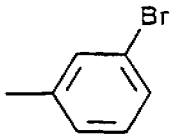
Esim. nro	D	L	R^2	R^3	R^4	Saanto (% teoreettisesta)	sp. (°C)	R_f *
22	OCH_3	O	H	H		49	228 (haj.)	0,34 (I)
23	OCH_3	O	H	H		29,5	231 (haj.)	0,42 (I)
24	OCH_3	O	H	H		63	258	0,33 (I)
25	OCH_3	O	H	H		50,4	222	0,33 (I)
26	OCH_3	O	H	H		9	217	0,36 (I)
27	OCH_3	O	H	H		33,5	214	0,4 (I)

Taulukko 3

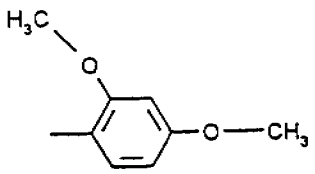
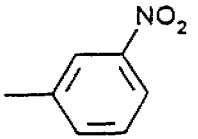


Esim. nro	X	Y	Z	R^4	sp. (°C)	Saanto(% teoreettisesta)	R_f
28	H	H	OCH_3		250 (Z)	46	0,7 (V)
29	H	H	OCH_3		226 (Z)	98	0,04 (III)
30	OCH_3	H	H		266	64	0,54 (V)

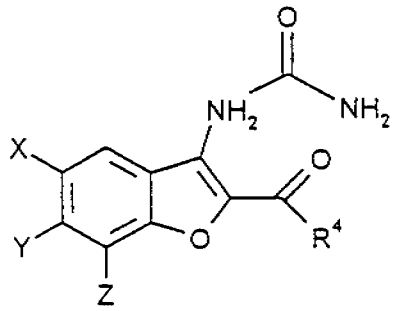
Taulukko 3 (jatkuu)

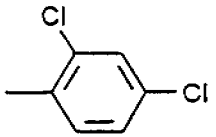
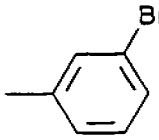
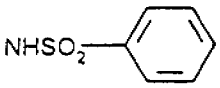
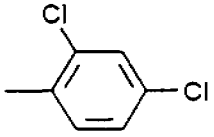
Esim. nro	X	Y	Z	R^4	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
31	Cl	OCH_3	H		-	89	0,6 (V)
32	H		H		193	96	0,83 (V)
33	OCH_3	H	H		246	89	0,56 (V)
34	OCH_3	H	H		217	30	0,61 (V)

Taulukko 3 (jatkuu)

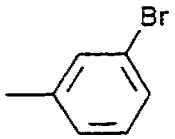
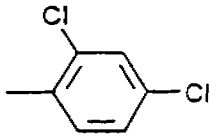
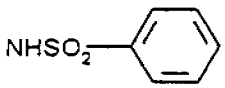
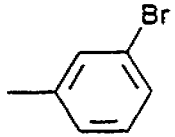
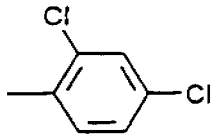
Esim. nro	X	Y	Z	R^4	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
35	OCH_3	H	H		202	50	0,52 (V)
36	OCH_3	H	H		234	79	0,41 (V)

Taulukko 4

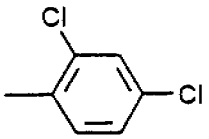
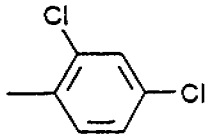


Esim. nro	X	Y	Z	R^4	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
37	H	$COCH_3$	H		195	35	0,3 (III)
38	H	$COCH_3$	H		-	27	0,34 (III)
39	H		H			17	0,54 (III)

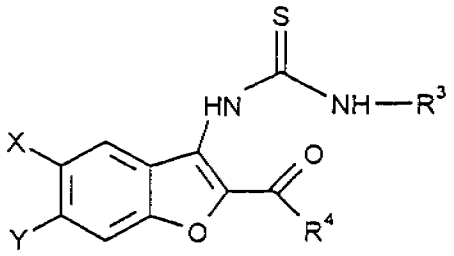
Taulukko 4 (jatkuu)

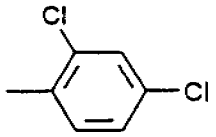
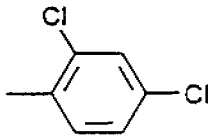
Esim. nro	X	Y	Z	R^4	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
40	H	$COOCH_3$	H		146	35	0,88 (V)
41	H	$COOCH_3$	H		245	37	0,77 (V)
42	H		H		221	20	0,44 (V)
43	H	CF_3	H				

Taulukko 4 (jatkuu)

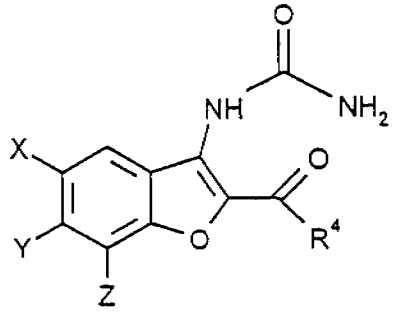
Esim. nro	X	Y	Z	R^4	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
44	H	CN	H				
45	H	NO_2	H				

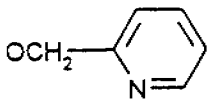
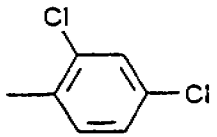
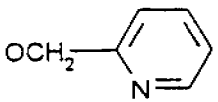
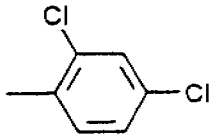
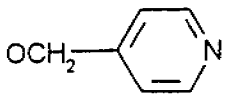
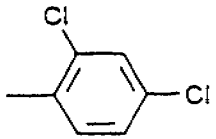
Taulukko 5



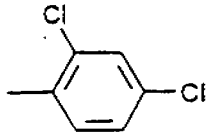
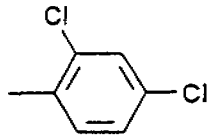
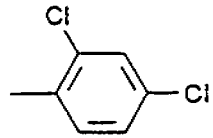
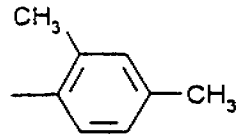
Esim. nro	R^3	R^4	X	Y	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
46	$COOC_2H_5$		OCH_3	H	62	0,34 (V)
47	$COOC_2H_5$		H	OCH_3	56	0,38 (VII)

Taulukko 6

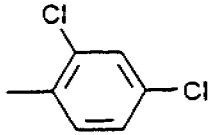
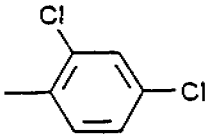
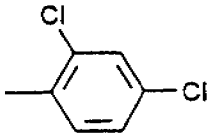
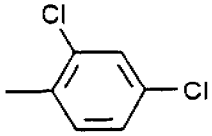


Esim. nro	X	Y	Z	R^4	sp. (^oC)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
48	H		H				
49		H	H				
50		H	H				

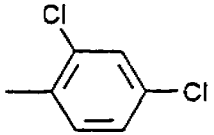
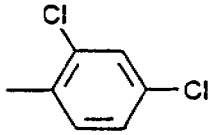
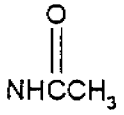
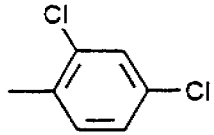
Taulukko 6 (jatkuu)

Esim. nro	X	Y	Z	R^4	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
51	H	CH_3	H		224	31	0,5 (V)
52	H	OCF_3	H				
53	H	NH_2	H				
54	H	OCH_3	H		217	70	0,27 (III)

Taulukko 6 (jatkuu)

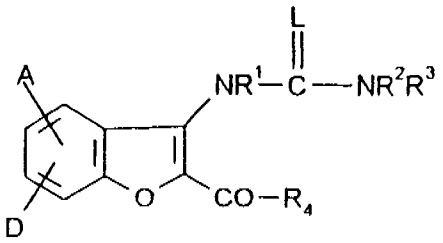
Esim. nro	X	Y	Z	R^4	sp. (^oC)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
55	H	$CONH_2$	H				
56	H	OC_2H_4OH	H				
57	H	$OCH_2CO_2CH_3$	H				
58	H	OSO_2CH_3	H				

Taulukko 6 (jatkuu)

Esim. nro	X	Y	Z	R^4	sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta)	R_f
59	H	$OCH(CH_3)_2$	H				
60	H	OC_2H_5	H				
61	H		H				

Patenttivaatimukset

1. N-(3-bentsofuranyyli)ureajohdannaisia, joiden yleinen kaava on (I)



(I)

jossa

A ja D ovat samoja tai erilaisia, ja ne ovat: vety, suoraketjuinen tai haaroittunut asyyli tai alkoksikarbonyyli, jossa kussakin on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, ja joka on valinnaisesti substituoitu karboksyylillä tai alkoksikarbonyylillä, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, fenoksilla tai bentsoyylillä,

tai ne ovat: halgeeni, karboksyyli, syaani, nitro, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai ryhmä, jonka kaava on $-OR^5$, $-S(O)_aR^6$, $-(O-CH_2CO)_b-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ tai $-NH-SO_2R^{13}$, jossa

R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} ja R^{12} ovat samoja tai erilaisia ja ovat: vety, sykloalkyyli, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, bentsyyli tai 5 - 6-atominen tyydyttynyt tai tyydyttymätön heterosyklinen rengas, jossa on korkeintaan kolme heteroatomia, jotka on valittu sarjasta, joka käsittää N:n, S:n ja O:n, ja johon voi olla fuusioitunut fenyylirengas ja joka on valinnaisesti substituoitu samoilla tai eri substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: halogeeni, syaani, nitro, tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyylillä, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

ne ovat: suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkenyyli tai asyyli, jossa kussakin on korkeintaan 8 hiiliatomia, tai

ne ovat: fenyyli, joka on valinnaisesti monosubstituoitu - disubstituoitu samoilla tai eri substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: nitro, halogeeni, karboksi tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

R^5 on hydroksyyliryhmän suojaryhmä tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

se on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan 8 hiiliatomia, ja joka on substituoitu karboksyylillä, hydroksyylillä, suoraketjuisella tai haaroittuneella asyylilla tai alkoksikarbonyylillä, jossa on kussakin korkeintaan kuusi hiiliatomia, fenoksyylillä, bentsoyylillä tai 5 - 7-atomisella tyydyttymättömällä heterosyklisellä renkaalla, jossa on korkeintaan kolme heteroatomia, jotka on valittu seuraavista: N, S ja/tai O, ja joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla, syaanilla, nitrolla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyylillä, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

R^5 on ryhmä, jonka kaava on SO_2R^{14}, jossa

R^{14} on fenyyli, trifluorimetyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia,

a on luku 0, 1 tai 2,

b on luku 0 tai 1,

R^7 on vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia,

R^{13} on aryyli, jossa on korkeintaan 6 - 10 hiiliatomia, trifluorimetyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia,

R^1 on vety, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, aminoryhmän suojaryhmä tai ryhmä, jonka kaava on $-CO-R^{15}$, jossa

R^{15} on hydroksyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, sykloalkyyli, jossa on korkeintaan 3 - 6 hiiliatomia, pyridyyli, pyrrolidinyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan 8 hiiliatomia ja joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla, karboksyylillä tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksikarbonyylillä, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

se on fenyyli, joka on valinnaisesti substituoitu hydroksyylillä, karboksyylillä tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla tai alkoksikarbonyylillä, joissa kussakin on korkeintaan kuusi hiiliatomia,

L on happi- tai rikkiatomi,

R^2 ja R^3 ovat samoja tai erilaisia, ja ne ovat: vety, sykloalkyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksikarbonyyli tai alkenyyli, joissa kussakin on korkeintaan 8 hiiliatomia, tai

ne ovat: bentsoyyli tai aryyli, jossa on 6 - 10 hiiliatomia ja jotka on valinnaisesti monosubstituoitu - trisubstituoitu samoilla tai erilaisilla substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: halogeeni, syaani, nitro, karboksyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksi, alkoksikarbonyyli tai asyyli, jossa kussakin on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa 5 - 7-atomisen tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on valinnaisesti lisä-O-atomi, ja

R^4 on fenyyli, joka on valinnaisesti monosubstituoitu - trisubstituoitu samoilla tai erilaisilla substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: hydroksyyli, tiofenyyli, sykloalkyyli, jossa on korkeintaan 3 - 6 hiiliato-

mia, halogeeni, nitro, tetratsolyyli, tiatsolyyli, furanyyli, pyridyyli, trifluorimetyyli, difluorimetyyli, syaani, karboksyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksi, alkoksikarbonyyli tai asyyli, jossa kussakin on korkeintaan 8 hiiliatomia, tai

fenyyli on valinnaisesti substituoitu fenyylillä, joka on valinnaisesti monosubstitoitu - disubstituoitu halogeenilla tai

ryhmällä, jonka kaava on $-NR^{16}R^{17}$, $-SR^{18}$, SO_2R^{19} tai $-O-SO_2R^{20}$, jossa

R^{16} ja R^{17} ovat kuten edellä määriteltiin R^7:lle ja R^8:lle, ja ne ovat samoja tai erilaisia kuin viimeksi mainittu ryhmä, tai

R^{16} on vety, ja

R^{17} on suoraketjuinen tai haaroittunut asyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia,

R^{18} on vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia,

R^{19} ja R^{20} ovat samoja tai erilaisia, ja ne ovat: suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia, bentsyyli tai fenyyli,

sekä niiden suoloja.

2. Patenttivaatimuksen 1 ja kaavan mukaisia N-(3-bentsofuranyyli)ureajohdannaisia, joissa

A ja D ovat samoja tai erilaisia, ja ne ovat vety, suoraketjuinen ja haaroittunut asyyli tai alkoksikarbonyyli, jossa kussakin on korkeintaan viisi hiiliatomia, tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia ja joka on valinnaisesti substituoitu karboksyylillä, hydroksyylillä, alkoksikarbonyylillä, jossa on korkeintaan viisi hiiliatomia, fenoksilla tai bentsoyylillä, tai

ne ovat fluori, kloori, bromi, nitro, trifluorimetyyli tai ryhmä, jonka kaava on $-OR^5$, $-S(O)_a-R^6$, $(O-CH_2CO)_b-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO-NR^{11}R^{12}$ tai $-NH-SO_2-R^{13}$, jossa

R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} ja R^{12} ovat samoja tai erilaisia ja ovat seuraavia: vety, syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, kinolyyli, pyridyyli, imidatsolyyli, 1,3-tiatsolyyli tai tienyyli, jotka on valinnaisesti substituoitu samoilla tai eri substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: fluori, kloori, bromi, jodi, syaani, nitro, tai suoraketjuisella tai haaroittunella alkyylillä, jossa on korkeintaan viisi hiiliatomia,

ne tarkoittavat suoraketjuista tai haaroittunutta alkyylia, alkenyylia tai asyylia, jossa kussakin on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

ne tarkoittavat fenyyliä, joka on valinnaisesti monosubstituoitu tai disubstituoitu samoilla tai eri substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: nitro, fluori, kloori, bromi, jodi, karboksyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan viisi hiiliatomia, tai

R^5 on bentsyyli, asetyyli tai tetrahydropyranyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia,

se on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia ja joka on substituoitu karboksyylillä, hydroksyylillä, suoraketjuisella tai haaroittuneella asyylillä tai alkoksikarbonyylillä, joissa kussakin on korkeintaan neljä hiiliatomia, fenoksyylillä, bentsoyylillä tai pyridyylillä, imidatsolyylillä, tienyylillä tai furyylillä, jotka on valinnaisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, syaanilla, nitrolla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyylillä, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia, tai

R^5 on ryhmä, jonka kaava on $-SO_2-R^{14}$, jossa

R^{14} on fenyyli, trifluorimetyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia,

a on luku 0, 1 tai 2,

b on luku 0 tai 1,

R^7 on vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia,

R^{13} on fenyyli, trifluorimetyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia,

R^1 on vety, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia, tert-butoksikarbonyyli tai ryhmä, jonka kaava on $-CO-R^{15}$, jossa

R^{15} on hydroksyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia, syklopentyyli, sykloheksyyli, pyridyyli, pyrrolidinyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan viisi hiiliatomia ja joka on valinnaisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, karboksyylillä tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksikarbonyylillä, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia, tai

se on fenyyli, joka on valinnaisesti substituoitu hydroksyylillä, karboksyylillä tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla tai alkoksikarbonyylillä, jossa kussakin on korkeintaan neljä hiiliatomia,

L on happi- tai rikkiatomi,

R^2 ja R^3 ovat samoja tai erilaisia, ja ne ovat: vety, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksikarbonyyli tai alkenyyli, jossa kussakin on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

ne ovat: bentsoyyli tai fenyyli, jotka on valinnaisesti monosubstituoitu - trisubstituoitu samoilla tai erilaisilla substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: fluori, kloori, bromi, jodi, karboksyyli, syaani, nitro tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan viisi hiiliatomia, tai

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa pyrrolidinyyli-, piperidinyyli- tai morfolinyylirenkaan, ja

R^4 on fenyyli, joka on valinnaisesti monosubstituoitu - trisubstituoitu samoilla tai eri substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: hydroksyyli, tiofenyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, fluori, kloori, bromi, jodi, nitro, tetratsolyyli, tiatsolyyli, furanyyli, pyridyyli, trifluorimetyyli, difluorimetyyli, syaani, karboksyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksi, alkoksikarbonyyli tai asyyli, jossa kussakin on korkeintaan kuusi hiiliatomia, tai

fenyyli on valinnaisesti substituoitu fenyylillä, joka on valinnaisesti monosubstituoitu - disubstituoitu fluorilla, kloorilla tai bromilla,

sekä niiden suoloja.

3. Patenttivaatimuksen 1 ja kaavan mukaisia N-(3-bentsofuranyyli)ureajohdannaisia, joissa

A ja D ovat samoja tai erilaisia, ja ne ovat vety, suoraketjuinen tai haaroittunut asyyli tai alkoksikarbonyyli, jossa kussakin on korkeintaan neljä hiiliatomia, tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia, ja joka on valinnaisesti substituoitu karboksyylillä tai alkoksikarbonyylillä, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia, fenoksilla tai bentsoyylillä, tai se on

fluori, kloori, bromi, nitro, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, tai ryhmä, jonka kaava on $-OR^5$, $-S(O)_a-R^6$, $(O-CH_2CO)_b-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ tai $-NH-SO_2-R^{13}$, jossa

R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} ja R^{12} ovat samoja tai erilaisia ja ovat seuraavia: vety, syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, kinolyyli, pyridyyli, imidatsolyyli, 1,3-tiatsolyyli tai tienyyli, jotka on valinnaisesti substituoitu samoilla tai eri substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: fluori, kloori, bromi, jodi, syaani, nitro, tai suoraketjuisella tai haaroittunella alkyylillä, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia,

ne tarkoittavat suoraketjuista tai haaroittunutta alkyylia, alkenyylia tai asyylia, jossa kussakin on korkeintaan kolme hiiliatomia, tai

ne tarkoittavat fenyyliä, joka on valinnaisesti monosubstituoitu - disubstituoitu samoilla tai eri substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: nitro, fluori, kloori, bromi, jodi, karboksyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia, tai

R^5 on bentsyyli, asetyyli tai tetrahydropyranyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia,

se on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia ja joka on substituoitu karboksyylillä, hydroksyylillä, suoraketjuisella tai haaroittuneella asyylillä tai alkoksikarbonyylillä, joissa kussakin on korkeintaan kolme hiiliatomia, fenoksyylillä, bentsoyylillä tai pyridyylillä, imidatsolyylillä tai tienyylillä, tai

R^5 on ryhmä, jonka kaava on $-SO_2-R^{14}$, jossa

R^{14} on fenyyli, trifluorimetyyli tai metyyli,

a on luku 0, 1 tai 2,

b on luku 0 tai 1,

R^7 on vety, metyyli tai etyyli,

R^{13} on fenyyli, trifluorimetyyli tai metyyli,

R^1 on vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia, tai se on ryhmä, jonka kaava on $-CO-R^{15}$, jossa

R^{15} on hydroksyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia, syklopentyyli, sykloheksyyli, pyridyyli, pyrrolidinyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia ja joka on valinnaisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, karboksyylillä

tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksikarbonyylillä, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia,

tai se on fenyyli, joka on valinnaisesti substituoitu hydroksyylillä, karboksyylillä tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla tai alkoksikarbonyylillä, jossa kussakin on korkeintaan kolme hiiliatomia,

L on happi- tai rikkiatomi,

R^2 ja R^3 ovat samoja tai erilaisia, ja ne ovat: vety, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksikarbonyyli tai alkenyyli, jossa kussakin on korkeintaan viisi hiiliatomia, tai

ne ovat: bentsoyyli tai fenyyli, jotka on valinnaisesti monosubstituoitu - trisubstituoitu samoilla tai erilaisilla substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: fluori, kloori, bromi, jodi, karboksi, syaani, nitro tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia, tai

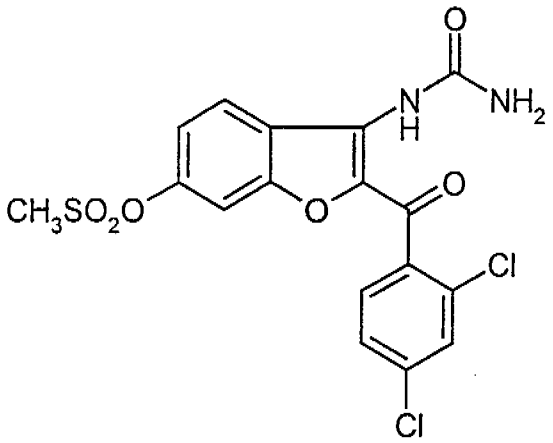
R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa pyrrolidinyylirenkaan, ja

R^4 on fenyyli, joka on valinnaisesti monosubstituoitu - trisubstituoitu samoilla tai eri substituenteilla, jotka on valittu seuraavista: hydroksyyli, tiofenyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, fluori, kloori, bromi, nitro, tetratsolyyli, tiatsolyyli, furanyyli, pyridyyli, trifluorimetyyli, difluorimetyyli, syaani, karboksyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, alkoksi, alkoksikarbonyyli tai asyyli, jossa kussakin on korkeintaan viisi - hiiliatomia, tai

fenyyli on valinnaisesti substituoitu fenyylillä, joka on valinnaisesti monosubstituoitu - disubstituoitu kloorilla,

sekä niiden suoloja.

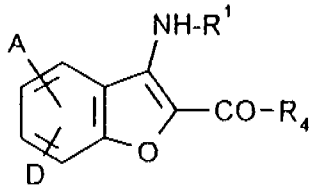
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen N-(3-bentsofuranyyli)ureajohdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on 2-(2,4-diklooribentsoyyli)-3-ureido-bentsofuran-6-yylimetaanisulfonihappoesteri, jolla on kaava:



5. Patenttivaatimusten 1 - 4 mukaisia N-(3-bentsofuranyyli)ureajohdannaisia terapeuttiseen käyttöön.

6. Menetelmä patenttivaatimusten 1 - 4 mukaisten N-(3-bentsofuranyyli)ureajohdannaisten valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

yhdisteitä, joiden yleinen kaava on (II)



(II)

jossa

A, D, R^1 ja R^4 ovat kuten edellä määriteltiin,

saatetaan reagoimaan yhdisteiden kanssa, joiden yleinen kaava on (III)

$$R^2\text{-}N{=}C{=}L \qquad \text{(III)}$$

jossa

L ja R^2 ovat kuten edellä määriteltiin,

tehottomissa liuottimissa, mahdollisesti emäksen ja/tai apuaineen läsnä ollessa,

ja tapauksessa, jossa R^2/R^3 = H ja L = O,

yhdisteet, joiden yleinen kaava on (II), saatetaan reagoimaan yhdisteiden kanssa, joiden yleinen kaava on (IIIa)

$$E\text{-}SO_2\text{-}N\text{-}C\text{-}O \qquad \text{(IIIa)}$$

ja tapauksessa, jossa R^2/R^3 = H ja L = S,

yhdisteet, joiden yleinen kaava on (II), saatetaan reagoimaan NH_4SCN:n kanssa,

ja tapauksessa, jossa R^1, R^2 ja/tai R^3 ei ole H, aminoryhmistä muodostetaan johdannainen tunnetuilla menetelmillä.

7. Koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vähintään yhtä patenttivaatimuksen 1 - 4 mukaista N-(3-bentsofuranyyli)ureajohdannaista ja farmakologisesti hyväksyttävää laimenninta.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se on tarkoitettu akuuttien ja kroonisten tulehdustilojen hoitoon.

9. Menetelmä patenttivaatimusten 7 - 8 mukaisten koostumusten valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että N-(3-bentsofuranyyli)ureajohdannainen saatetaan yhdessä tunnetun apuaineen kanssa sopivaan antomuotoon.

10. Patenttivaatimusten 1 - 4 mukaisten N-(3-bentsofuranyyli)ureajohdannaisten käyttö lääkkeiden valmistuksessa.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen käyttö valmistettaessa lääkkeitä, joilla hoidetaan akuutteja ja kroonisia tulehdustiloja.