

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 775

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 31/235

(21) PV 5720-85
(22) Přihlášeno 06 08 85

(40) Zveřejněno 15 11 88
(45) Vydáno 20 01 92
(89) 64640, 14 03 84, BG

(75)
Autor vynálezu

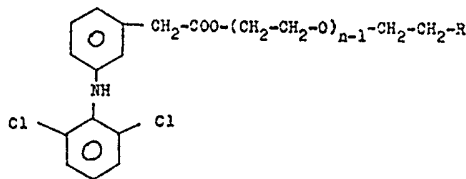
ZABUNOVA ORCHIDEJA BONČEVA, CVETANOV CHRISTO BORISOV,
PETROVA LJUDMILA VUTOVA, OGNJANOVA VASKA ALEXANDROVA,
NIKOLOVA MILKA PETROVA, TANEV GEORGI LJUBENOV,
IVANOVA NEDJALKA STOJANOVA, SOFIA, (BG)

(54)

Estery 0/2,6 dichlórphenylamino/fenyloctové kyseliny
a způsob jejich výroby

(57)

Řešení se týká esterů 0/2,6-dichlorfenylamino/fenyloctové kyseliny obecného vzorce I a, b kde v Ia R označuje skupinu $O-(2,6-Cl_2Ph)NH-PhCH_2COO-$ a v Ib R označuje $-OH$, n má hodnoty od 10 do 450, molekulová hmotnost je od 700 do 30 000, určovaná podle metody parního tlaku. Způsob získávání esterů, který spočívá v tom, že 0/2,6-dichlorfenylamino/fenyloctová kyselina navzájem reaguje s polyethylen-glykoly s celkovým vzorcem $HO/CH-CHO/n$, ve kterém n má hodnoty 10 až 450, v přítomnosti kyseliny, v médiu inertního rozpouštědla, při ohřívání. Přednost esterů podle vynálezu spočívá v tom, že podstatně slaběji dráždí sliznici žaludku, a jejich protizánětlivý účinek je totožný s protizánětlivým účinkem Fenloranu.



/I

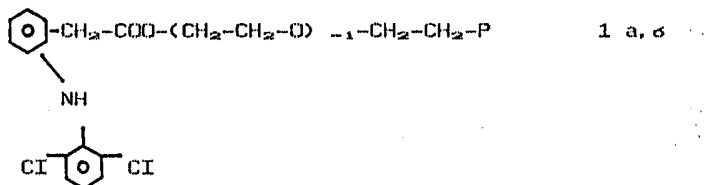
(54) ЭФИРЫ О/2, 6-ДИХЛОРФЕНИЛАМИНО/ФЕНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И МЕТОД ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

Изобретение касается эфиров О/2, 6-дихлорфениламино/фенилуксусной кислоты, которые являются биологически активными веществами, и метода их получения.

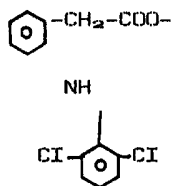
Известна натриевая соль О-2, 6-дихлорфениламино/фенилуксусной кислоты (препарат фелоран), которая оказывает противовоспалительное и противоревматическое действие, но раздражает слизистую оболочку желудка (1, 2, 3, 4).

Задачей изобретения является синтезирование новых эфиров О/2, 6-дихлорфениламино/фенилуксусной кислоты, которые бы оказывали противовоспалительное действие и вместе с этим не раздражали бы слизистую оболочку желудка, и разработка метода их получения.

Соединения, согласно изобретению, представляют собой эфиры О/2, 6-дихлорфениламино/фенилуксусной кислоты с полиэтиленгликолями (ПЭГ) и имеют общую формулу



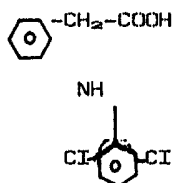
1 а Р обозначает



1 в Р обозначает - OH

n принимает значения 10 - 450, с молекулярной массой от 700 до 30000, определенной по методу парового давления.

Метод, согласно изобретению, получения соединений с общей формулой 1-а, в заключается во взаимодействии О/2, 6-дихлорфениламино/фенилуксусной кислоты с общей формулой:



с ПЭГ с общей формулой: $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n-\text{H}$, в которой n принимает значения от 10 до 450, в присутствии каталитических количеств кислоты, например хлорсульфоновой, р-толуолсульфоновой, в инертном растворителе, например ароматических углеводородах (бензоле, толуоле) или хлорированных углеводородах (тетрахлорметане), при нагревании с азеотропным выделением воды или в присутствии молекулярного сита. После окончания реакции и нейтрализации раствора продукт изолируют посредством переосаждения диэтиловым эфиром.

Преимущество эфиров, согласно изобретению, заключается в том, что они значительно слабее раздражают слизистую оболочку желудка, а их противовоспалительный эффект идентичен противовоспалительному эффекту фелорана.

Получение новых эфиров О/2, 6-дихлорфениламино/фенилуксусной кислоты с ПЭГ поясняется следующими примерами.

Пример 1. 1,48 г (0,005 моля) О/2, 6-дихлорфениламино/фенилуксусной кислоты суспендируют

в 20 мл бензола, добавляют 3,37 г (0,0025 моля) ПЭГ со средней молекулярной массой 1350, растворенного в 20 мл бензола, и 0,05 г р-толуолсульфоновой кислоты. Раствор размешивают и нагревают при 60°C в продолжение 10 часов и в присутствии молекулярного сита. После окончания реакции бензол дистиллируется под вакуумом, добавляются 30 мл хлороформа и раствор хлороформа промывают N 0.1 раствором NaOH (2,25 мл) и водой (2,25 мл), сушат Na_2O_4 , после чего хлороформ дистиллируют под вакуумом. Продукт очищают от бензол-диэтилового эфира (1:1), оставляют кристаллизировать при 10°C, после чего фильтруют и промывают диэтиловым эфиром.

Выход равен 4,3 г или 90% теоретического соединения 1a. ИК-спектр имеет полосу $\nu_{\text{C=O}}$ 1720 cm^{-1} . УВ-спектр в этаноле $-\lambda_{\text{max}}$ 280 нм. Средняя числовая молекулярная масса равна 1900, определенная по методу парового давления.

Соединение с формулой 1a, в которой R обозначает OH, получают аналогичным способом, при этом количество ПЭГ со средней молекулярной массой 1350 равно 6,75 г (0,005 моля). Выход 1a равен 7,3 г или 88% теоретического. ИК-спектр имеет характерную полосу $\nu_{\text{C=O}}$ 1720 cm^{-1} и ν_{OH} 3500 cm^{-1} . УВ-спектр в этаноле $-\lambda_{\text{max}}$ 280 нм. Средняя числовая молекулярная масса равна 1600.

Пример 2. Получение 1a с молекулярной массой 10600 и 1a с молекулярной массой 10300 в.е. аналогично примеру 1, при этом количество ПЭГ со средней молекулярной массой 10000 равно 25 г при 1a и выход равен 80% теоретического, а при 1a - 50 г и выход также равен 80% теоретического. ИК-спектр 1a имеет $\nu_{\text{C=O}}$ 1720 cm^{-1} , 1a - 1720 cm^{-1} и ν_{OH} 3500 cm^{-1} . УВ-спектр 1a и 1a в этаноле $-\lambda_{\text{max}}$ 280 нм.

Диэфир O/2,6-дихлорфениламино/фенилуксусной кислоты с ПЭГ со средней молекулярной массой 1350 (1a) испытан как противовоспалительное средство при пероральном применении и его действие сравнено с противовоспалительным действием известного препарата Фелорана. Сравнено и их раздражающее действие на слизистую оболочку желудка.

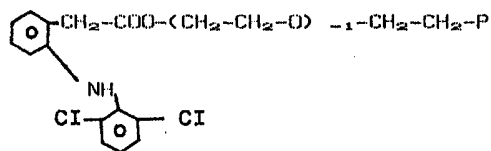
У белых крыс породы "Вистар" созданы модели воспаления карагенином по методу Winter et al (2), декстраном по методу Farrat and West (3), формалином по методу Domenjcz (4). Число крыс составляло по 10 штук на дозу. В дозах 2,5 и 3 мг/кг диэфир имеет одинаковую противовоспалительную активность в сравнении с Фелораном (контрольная проба) при всех трех моделях воспаления.

На белых крысах породы "Вистар", по 6 штук в группе, испытано раздражающее действие диэфира O/2,6-дихлорфениламино-/фенилуксусной кислоты с ПЭГ со средней молекулярной массой 1350 (1a) на слизистую оболочку желудка, в сравнении с раздражающим действием препарата Фелоран в дозах по 8 и 10 мг/кг. Результаты показывают, что при дозах 8 мг/кг диэфир вызвал у одного животного кровоизлияние на слизистой оболочке желудка, в то время как Фелоран вызвал у всех шести животных макроскопические язвы. При дозе 10 мг/кг 3 из животных, третируемых эфиром, получили небольшие язвы, в то время при использовании Фелорана у всех шести животных получились большие язвы.

В результате сравнительных фармакологических исследований диэфира O/2,6-дихлорфениламино/фенилуксусной кислоты с ПЭГ со средней молекулярной массой 1350 и Фелорана при пероральном применении на крысах виден идентичный противовоспалительный эффект. Диэфир в два раза слабее раздражает слизистую оболочку желудка, что выгодно отличает его от Фелорана.

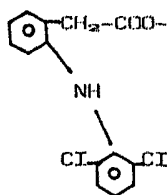
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Эфиры О/2, 6-дихлорфениламино/фенилуксусной кислоты с общей формулой



1 а, б

1а Р обозначает



1б Р обозначает - OH

принимает значения от 10 до 450, молекулярная масса - от 700 до 30000, определенная по методу парового давления.

2. Метод получения эфиров, согласно п. 1, отличающийся тем, что О/2, 6-дихлорфениламино/фенилуксусная кислота взаимодействует с полиэтиленгликолями с общей формулой $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$, в которой принимает значения 10 : 450, в присутствии кислоты, в среде инертного растворителя, при нагревании.

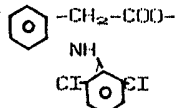
Литература:

1. Clinical Pharmacology and therapeutics St. Louis, 26, (3), 399-405 (1979).
2. Winter C.A., E.A.Risley, G.W.Nuss, PROC.Soc.Exp.Biol.Med., 111, 544-547 (1962)
3. Parrat J.R., G.E.West, J.Physiol London, 139, 27-41 (1957).
4. Domenjoz R., Actalites Pharmacol. Paris, 7, 8-12 (1954).

А Н Н О Т А Ц И Я

ИЗОБРЕТЕНИЯ "ЭФИРЫ О/2, 6-ДИХЛОРФЕНИЛАМИНО/ФЕНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И МЕТОД ИХ ПОЛУЧЕНИЯ"

Эфиры О/2, 6-дихлорфениламино/фенилуксусной кислоты с общей формулой 1 а, в, где в 1а Р обозначает



а в 1в Р обозначает -ОН, n принимает значения от 10 до 450, молекулярная масса - от 700 до 30000, определенная по методу парового давления.

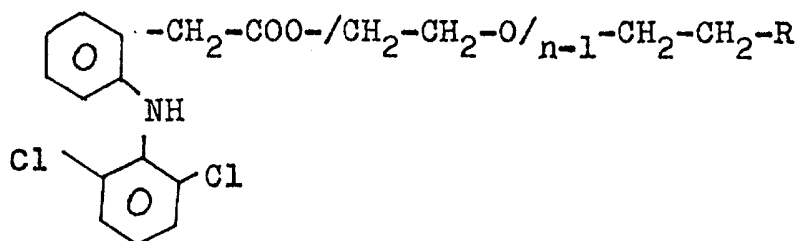
Метод получения эфиров, согласно изобретению, отличающийся тем, что О/2, 6-дихлорфениламино/фенилуксусная кислота взаимодействует с полиэтиленгликолями с общей формулой $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$, в которой принимает значения 10 : 450, в присутствии кислоты, в среде инертного растворителя, при нагревании.

Преимущество эфиров, согласно изобретению, заключается в том, что они значительно слабее раздражают слизистую оболочку желудка, а их противовоспалительный эффект идентичен противовоспалительному эффекту Фелорана.

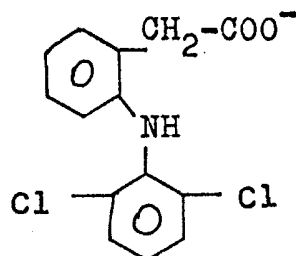
PŘEDMĚT

VYNÁLEZU

1. Estery O/2,6-dichlorfenylamino/fenyloctové kyseliny obecného vzorce



kde v Ia R označuje



a v Ib označuje - OH

a n má hodnoty od 10 do 450, molekulová hmotnost je od 700 do 30 000, určená podle metody parního tlaku.

2. Způsob získávání esterů, podle bodu 1, vyznačující se tím, že O/2,6-dichlorfenylamino/fenyloctová kyselina navzájem reaguje s polyethylenglykoly s celkovým vzorcem $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{H}$, ve kterém n má hodnotu 10 až 450, v přítomnosti kyseliny, v médiu inertního rozpouštědla, při ohřívání.

