

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

83950

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.08.73 (P. 164705)

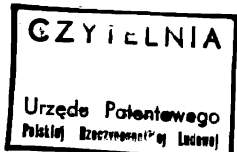
Pierwszeństwo: 17.08.72 Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.74

Opis patentowy opublikowano: 15.02.1977

MKP C07d 5/04

Int. Cl.² C07D 307/08



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr Karl Thomae GmbH, Biberach n/Riss (Re-
publika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych 2-(4-bifenylo)-czterowodorofuranów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 2-(4-bifenylo)-czterowodorofuranów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub chlorowca.

Związki te mają cenne właściwości farmakologiczne, a zwłaszcza przeciwdziałają stanom zapalnym, jak również mogą być stosowane jako produkty wyjściowe do wytwarzania innych środków o działaniu farmakologicznym, zwłaszcza przeciwzapalnych, np. takich jak 4-bifenylobutanole.

Według wynalazku związki o wzorze 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez odwadnianie i cyklizację związków o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się w temperaturze 10–250°C, korzystnie 80–120°C, przy czym można ją prowadzić bez rozpuszczalnika, lecz korzystnie stosuje się obojętny rozpuszczalnik nie mieszący się z wodą, taki jak np. benzen, toluen lub ksylen. W niektórych przypadkach korzystnie jest prowadzić reakcję w urządzeniu wyposażonym w urządzenie do oddzielania wody.

Jako substancje powodujące odszczepienie wody połączone z cyklizacją stosuje się kwasy nieorganiczne lub organiczne, np. kwas fosforowy, siarkowy, p-toluenosulfonowy, szczawiony lub kwaśno reagujące sole, np. wodorosiarczany potasowy lub

2

sole pirydyny z kwasami chlorowcowodorowymi, a także bezwodne sole metaliczne, np. chlorek cynku. Można też w tym celu stosować halogenki kwasów sulfonowych w obecności trzeciorzędowych zasad organicznych, takich jak pirydyna, albo żywiczne wymiennicze kationowe zawierające grupy kwasów sulfonowych. Jeżeli stosuje się chlorowodorek pirydyny lub kwas p-toluenosulfowy, wówczas jako produkty uboczne ewentualnie powstają 4-(4-bifenylo)-butenole-3, które można oddzielać drogą chromatografii kolumnowej.

Związki o wzorze 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, można też sposobem według wynalazku wytwarzać z 4-(4-bifenylo)-butenoli-3 o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddając je cyklizacji w obecności kwaśnych środków w temperaturze 50–200°C. Jako kwaśne środki cyklizujące stosuje się zwłaszcza kwas siarkowy, kwas p-toluenosulfonowy, wodorosiarczany potasowy lub chlorek cynku. Niekiedy korzystnie jest prowadzić proces w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak toluen, ksylen lub benzen.

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, otrzymuje się np. przez redukcję estrów kwasu 4-(4-bifenylo)-4-ketomasłowego za pomocą kompleksowych wodoroków. Jako kompleksowy wodorek szczególnie korzystnie stosuje się wodorek litowo-glinowy

w temperaturze pokojowej i w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika, np. eteru etylowego lub dioksanu.

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się np. przez redukcję odpowiednio podstawionych kwasów 4-(4-bifenylilo)-buteno-3-karboksylowych-1 za pomocą kompleksowych wodorków, takich jak wodorek litowo-glinowy, wodorek litowo-borowy lub dwu-(2-metoksyetoksy)-dwu-wodoroglinian sodowy, w czterowodorofuranie, w temperaturze pokojowej. Kwasy 4-(4-bifenylilo)-buteno-3-karboksylowe-1 wytwarza się np. ze znanych kwasów 4-(4-bifenylilo)-4-hydroksymasłowych przez odszczepienie wody w obecności soli trzeciorzędowych zasad organicznych z kwasami chlorowcowodorowymi. Proces odszczepiania wody zachodzi w temperaturze 140–200°C. Jako trzeciorzędowe zasady organiczne stosuje się np. pirydynę lub alkilopirydyny, a jako kwasy chlorowcowodorowe np. kwas solny.

Jak wyżej wspomniano, związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza działają przeciwzapalnie, a także mogą być stosowane jako produkty wyjściowe do wytwarzania 4-(4-bifenylilo)-butanoli o właściwościach przeciwzapaleniowych, np. 4-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-butanolu.

Poniżej opisano badania mające na celu wykazanie bezwzględności działania przeciwzapaleniowego i toksyczności niektórych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, a mianowicie 2-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-czterowodorofuranu (substancja A), 2-(4-bifenylilo)-czterowodorofuranu (substancja B) i 2-(2'-chloro-4-bifenylilo)-czterowodorofuranu (substancja C). Zdolność tłumienia stanów zapalnych przez te związki badano w odniesieniu do stanów zapalnych wywołanych w tylnej łapie szczura za pomocą kaolinu lub za pomocą mchu islandzkiego, a ich ostrą toksyczność ustalono podając je doustnie szczurom, przy czym właściwości te oznaczano w porównaniu z odpowiednimi właściwościami fenyllobutazonu.

a) Obrzęk tylnej łapy szczura wywołany kaolinem.

Obrzęk wywołano metodą Hillebrechta [Arznei-mittel-Forsch. 4, 607 (1954)] przez wstrzykiwanie pod podszewkę łapy szczura 0,05 ml 10% zawiesiny kaolinu w 0,85% roztworze chlorku sodowego. Pomiary grubości łapy prowadzono metodą Doepfnera i Cerlettiego [Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)]. Samcom szczura FW 48 o masie ciała 120–150 g podawano badane substancje za pomocą zgłębnika przełykowo-żołądkowego na 30 minut przed wywołaniem obrzęku. Po upływie 5 godzin od wywołania obrzęku mierzono wielkość opuchlizny, porównując ją z odpowiednią wielkością u zwierząt, którym nie podano badanych związków i drogą graficznego ekstrapolowania procentowych wartości ustalonych dla różnych dawek ustalano dawkę ED_{35} , która powoduje zmniejszenie opuchlizny do 35%. Wyniki podano w tablicy.

b) Obrzęk tylnej łapy szczura wywołany mchem islandzkim.

Obrzęk wywołano metodą Wintera i in. [Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)] przez wstrzykiwanie pod podszewkę łapy szczura 0,05 ml 1% roztworu mchu islandzkiego w 0,85% roztworze chlorku sodowego. Badane substancje podawano 60 minut przed wywołaniem obrzęku i po upływie 3 godzin od wywołania obrzęku przeprowadzono pomiary jak w próbie kaolinowej. Wyniki podano w tablicy.

c) Ostra toksyczność.

Ostrą toksyczność LD_{50} określano podając jednokowej liczbie samców i samic szczura FW 49 o masie ciała wynoszącej średnio 135 g badane związki zmieszano z tylozą. Wartość LD_{50} oznaczano metodą Litchfielda i Wilcozona na podstawie liczby zwierząt, które po przyjęciu różnych dawek padły w ciągu 14 dni. Wyniki podano w tablicy.

d) Wskaźnik leczniczy, będący miarą przydatności substancji do celów leczniczych, określano jako stosunek wartości LD_{50} przy doustnym podawaniu szczurom do średniej wartości dawki ED_{35} , ustalonej przy badaniu zdolności przeciwdziałania stanom zapalnym, wywołanym u szczura metodą kaolinową i zapomocą mchu islandzkiego. Wyniki podano w tablicy.

Porównanie wyników zamieszczonych w tablicy świadczy o tym, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku pod względem działania przeciwzapaleniowego przewyższają znany fenyllobutazon, a ponieważ ich toksyczność nie wzrasta równolegle ze wzrostem działania przeciwzapaleniowego, przeto wskaźnik leczniczy tych związków jest co najmniej dwukrotnie korzystniejszy od wskaźnika leczniczego fenyllobutazonu.

Przykład I. 2-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-czterowodorofuran, 6,5 g (0,025 mola) 1-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-butanodiolu-1,4, o temperaturze topnienia 87–88°C i 0,5 kg kwasu p-toluenosulfonowego w 80 ml toluenu utrzymuje się w ciągu 30 minut w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z oddzielaczem wody, po czym chłodzi, rozcieńcza eterem, płucze wodą, następnie roztworem wodorowęglanu sodowego i ponownie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość przedestylowuje się (temperatura wrzenia 130–131°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg), otrzymując krzepnący w postaci kryształów 2-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-czterowodorofuran, który po przekrystalizowaniu z eteru naftowego topnieje w temperaturze 34–35°C. Otrzymuje się 5,6 g produktu, co stanowi 92,4% wydajności teoretycznej.

Przykład II. 2-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-czterowodorofuran, 8,5 g (0,025 mola) 1-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-butanodiolu-1,4 w 80 ml benzenu z dodatkiem 3,8 g (0,025 mola) bezwodnego chlorku cynku utrzymuje się w ciągu 30 minut w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, włączając oddzielacz wody. Postępując dalej w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, otrzymuje się 2-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-czterowodorofuran, o temperaturze topnienia 34–38°C. Wydajność procesu wynosi 89,2% wydajności teoretycznej.

Tablica

Badana substancja	Wartość ED ₃₅ w mg/kg (doustnie)			Ostra toksyczność LD ₅₀		Wskaźnik leczniczy jako stosunek LD ₅₀ : ED ₃₅
	Obrzęk wywołany kaolinem	Obrzęk wywołany mchem islandzkim	Wartość średnia	mg/kg	Wartości graniczne przy 95% prawdopodobieństwa	
fenylobutazon	58	69	63,5	864	793 — 942	13,6
A ¹⁾	25	16,5	20,8	713	536 — 948	34,3
B ¹⁾	33	46	39,5	910	664 — 1247	23,0
C	37	50	43,5	1800	²⁾	41,3

¹⁾ Substancje te stosowano do badań w postaci roztworów w oleju sezamowym.

²⁾ Po doustnym podaniu 1800 mg/kg 2 zwierzęta spośród 10 padły.

Przykład III. 2-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-czterowodorofuran. Prowadząc proces w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, ale stosując 0,2 ml 89% kwasu fosforowego, otrzymuje się 2-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-czterowodorofuran, o temperaturze topnienia 34°C. Wydajność wynosi 97,5% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. 2-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-czterowodorofuran. 6,5 g (0,025 mola) 1-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-butanodiolu-1,4 i 0,2 ml stężonego kwasu siarkowego w 80 ml benzenu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut i postępując dalej w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I otrzymuje się 5,6 g (92,6% wydajności teoretycznej) 2-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-czterowodorofuran, o temperaturze topnienia 33—34°C.

Przykład V. 2-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-czterowodorofuran. 13 g (0,05 mola) 1-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-butanodiolu-1,4 rozpuszcza się w 150 ml bezwodnego toluenu, dodaje 6,8 g (0,05 mola) wodorosiarczany potasowego i w ciągu 30 minut utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z oddzielaczem wody, a następnie postępuje w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymuje się 10 g (82,6% wydajności teoretycznej) 2-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-czterowodorofuranu, o temperaturze wrzenia 130—131°C/0,2 mm Hg i temperaturze topnienia 33—34°C.

Przykład VI. 2-(4-bifenylilo)-czterowodorofuran. 18,2 g (0,075 mola) 1-(4-bifenylilo)-butanodiolu-1,4 o temperaturze topnienia 79°C i 10,2 g (0,075 mola) wodorosiarczany potasowego w 150 ml bezwodnego toluenu utrzymuje się w ciągu 30 minut w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z oddzielaczem wody i postępując dalej w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, otrzymuje się 10 g (59,4% wydajności teoretycznej) 2-(4-bifenylilo)-czterowodorofuranu, o temperaturze wrzenia 122—123°C/0,1 mm Hg.

Przykład VII. 2-(2'-chloro-4-bifenylilo)-czterowodorofuran. 8,3 g (0,03 mola) 1-(2'-chloro-4-bifenylilo)-butanodiolu-1,4 o temperaturze topnienia 88—89°C miesza się z 4,1 g wodorosiarczany potasowego w 200 ml bezwodnego toluenu i w ciągu

1 godziny utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, włączając oddzielacz wody. Postępując dalej w sposób opisany w przykładzie I, otrzymuje się 6,5 g (87% wydajności teoretycznej) 2-(2'-chloro-4-bifenylilo)-czterowodorofuranu, o temperaturze wrzenia 133°C/0,1 mm Hg. Produkt przekrystalizowany z eteru naftowego topnieje w temperaturze 52—53°C.

Przykład VIII. 2-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-czterowodorofuran. 3,25 g (0,0125 mola) 1-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-butanodiolu-1,4, 2,48 g (0,013 mola) chlorku kwasu p-toluenosulfonowego i 1,11 g (0,014 mola) pirydyny w 80 ml bezwodnego toluenu utrzymuje się w ciągu 30 minut w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml metanolu i traktuje 20% roztworem wodorotlenku sodowego aż do uzyskania odczynu silnie alkalicznego, po czym pozostawia w temperaturze pokojowej na okres 2 godzin. Następnie mieszaninę ekstrahuje się eterem, roztwór eterowy płucze wodą, suszy i oddestylowuje rozpuszczalnik, otrzymując 1,8 g (59,5% wydajności teoretycznej) 2-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-czterowodorofuranu, o temperaturze topnienia 33—34°C.

Przykład IX. 2-(3'-chloro-4-bifenylilo)-czterowodorofuran. 12,2 g (0,44 mola) 1-(3'-chloro-4-bifenylilo)-butanodiolu-1,4 i 7,5 g (0,055 mola) wodorosiarczany potasowego w 130 ml ksylenu utrzymuje się w ciągu 2 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z oddzielaczem wody. Następnie odsąca się na gorąco sól nieorganiczną, przesącza suszy, odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 2-(3'-chloro-4-bifenylilo)-czterowodorofuran, o temperaturze wrzenia 158—165°C/0,05 mm Hg. Po przekrystalizowaniu z benzyny otrzymuje się 9,0 g (79,2% wydajności teoretycznej) produktu, o temperaturze topnienia 46—46,5°C.

Przykład X. 2-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-czterowodorofuran. 10 g 4-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-buten-3-olu-1 (temperatura topnienia 79—80°C) i 200 ml 30% kwasu siarkowego ogrzewa się, starannie mieszając, w temperaturze 100°C w ciągu 3 godzin, po czym dodaje około 200 ml wody i ekstrahuje 2 porcjami po 100 ml eteru. Wyciąg płucze się kilkakrotnie wodą, suszy, przesącza przez węgiel aktywowany i z przesącza oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozciera się

z eterem naftowym, przy czym 2-(2'-fluoro-4-bifenylo)-czterowodorofuran ulega rozpuszczeniu i odsącza się przereagowany produkt wyjściowy. Z przesącza odparowuje się rozpuszczalnik i pozostałość oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,5 g 2-(2'-fluoro-4-bifenylo)-czterowodorofuranu, o temperaturze wrzenia 145—147°C/0,6 mm Hg. Produkt krystalizuje po upływie krótkiego czasu. Jego temperatura topnienia wynosi 34—35°C.

Przykład XI. 2-(2'-fluoro-4-bifenylo)-czterowodorofuran. 1 g (0,0041 mola) 4-(2'-fluoro-4-bifenylo)-buten-3-olu-1 w 20 ml toluenu z dodatkiem 0,1 g kwasu p-toluenosulfonowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin, po czym chłodzi, rozcieńcza eterem, płucze wodą, suszy nad siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość destyluje się pod silnie obniżonym ciśnieniem, otrzymując 0,6 g (60% wydajności teoretycznej) 2-(2'-fluoro-4-bifenylo)-czterowodorofuranu, o temperaturze wrzenia 145—147°C/0,6 mm Hg.

Przykład XII. 2-(2'-fluoro-4-bifenylo)-czterowodorofuran. 2,42 g (0,01 mola) 4-(2'-fluoro-4-bifenylo)-buten-3-olu-1 w 60 ml bezwodnego toluenu z dodatkiem 1,2 g wodorosiarcznanu potasowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 13 godzin, po czym chłodzi, traktuje wodą i eterem, roztwór organiczny płucze wodą, suszy nad siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik. Stałą pozostałość rozciera się z eterem naftowym i przesącza. Z przesącza odparowuje się rozpuszczalnik i oleistą pozostałość przedestylowuje pod silnie obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 0,2 g (8,25% wydajności teoretycznej) 2-(2'-fluoro-4-bifenylo)-czterowodorofuranu, o temperaturze wrzenia 144—145°C.

Taki sam wynik uzyskuje się stosując zamiast toluenu ksylen.

Przykład XIII. 2-(2'-fluoro-4-bifenylo)-czterowodorofuran. 2,42 g (0,01 mola) 4-(2'-fluoro-4-bifenylo)-buten-3-olu-1 w 30 ml benzenu z dodatkiem 2 kropel stężonego kwasu siarkowego otrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin, po czym chłodzi, dodaje wody i eteru i oddziela fazę organiczną. Roztwór organiczny płucze się wodą, suszy, przesądza przez węgiel aktywowany i z przesącza oddestylowuje rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość traktuje się eterem naftowym, przy czym wykrystalizowuje reszta zawartego produktu wyjściowego, który odsącza się. Z

przesącza odparowuje się rozpuszczalnik i pozostałość przedestylowuje pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując 0,4 g (16,5% wydajności teoretycznej) 2-(2'-fluoro-4-bifenylo)-czterowodorofuranu, o temperaturze wrzenia 144—145°C/0,6 mm Hg.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku można przetwarzać znanymi sposobami w środki lecznicze, przy czym środki te mogą zawierać jako czynną substancję jeden lub kilka takich związków. Jednostkowa dawka tych związków wynosi 50—400 mg, zwłaszcza 100—300 mg, a dawka dzienna wynosi 100—1000 mg, korzystnie 150—160 mg.

Zastrzeżenia patentowe

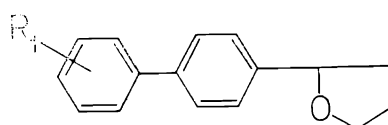
1. Sposób wytwarzania nowych 2-(4-bifenylo)-czterowodorofuranów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, **znamienny tym**, że 4-(4-bifenylo)-butanodiol-1,4 o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się w temperaturze 10—250°C reakcji ze środkiem odwadniającym i cyklizującym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środki odwadniające i cyklizujące stosuje się nieorganiczne lub organiczne kwasy, sole o odczynie kwaśnym, sole pirydyny z kwasami chlorowodorowymi, bezwodne sole metali, halogenki kwasów sulfonowych w obecności trzeciorzędowych zasad organicznych albo żywiczne wymiennicze kationowe zawierające grupy kwasu sulfonowego.

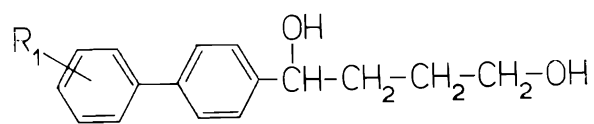
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako kwasy stosuje się kwas fosforowy, siarkowy, p-toluenosulfonowy lub szczawiowy, a jako odpowiednie sole stosuje się wodorosiarcznan potasowy, chlorek cynku lub chlorowoderek pirydyny.

4. Sposób wytwarzania nowych 2-(4-bifenylo)-czterowodorofuranów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, **znamienny tym**, że 4-(4-bifenylo)-butenol-3 o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, cyklizuje się w temperaturze 50—200°C w obecności środka o odczynie kwaśnym.

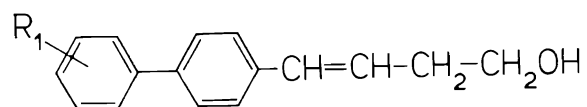
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że do cyklizacji związku o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 posiada znaczenie podane w zastrz. 4, stosuje się kwas siarkowy, kwas p-toluenosulfonowy, wodorosiarcznan potasowy lub chlorek cynku.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3