

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 123845

Int. Cl. C 07 c 65/04 Kl. 12q-29/01
C 07 c 65/86

Patentsøknad nr. 3171/68 Inngitt 13.8.1968

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 15.2.1969

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 24.1.1972

Prioritet begjært fra: 14.8.1967 Canada,
nr. 997818

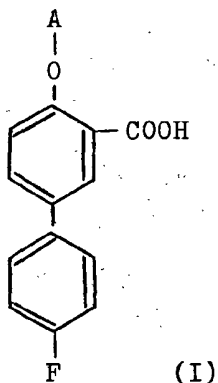
Merck & Co., Inc.,
126 Lincoln Avenue, Rahway, N.J., USA.

Oppfinnere: Erwin Frederick Schoenewaldt, 88 Crestwood
Drive, George Gustave Hazen, 657 Carleton
Road, Richard Ferriss Shuman, 930 Summit
Avenue, alle Westfield, N.J., USA.

Fullmektig: Siv.ing. Erling Quande.

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av
terapeutisk aktive fenylsalicylsyreforbindelser.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved
fremstilling av 5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre og O-acetylderivatene
derav med den generelle formel:



123845

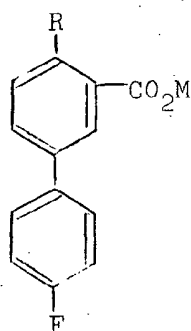
2

hvor A er hydrogen eller acetyl. Disse forbindelser er nyttige som antiinflammatoriske midler, er virksomme til å forhindre eller inhibere vatersott og granulomaveydannelse, og har en nyttig anti-pyretisk og analgetisk aktivitet.

En nærbeslektet forbindelse, 5-fenylsalicylsyre, er kjent fra U.S. patenter 2.744.916 og 3.123.543. Som det imidlertid fremgår av de nedenfor angitte forsøksresultater, er fremgangsmåteforbindelsene betydelig mere antiinflammatorisk aktive enn den kjente forbindelse.

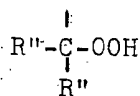
Fra fransk patent 3481M er det kjent at 3-(p-fluorbenzyl)-salicylsyre-methylester og -methylether er antiinflammatorisk aktive, men disse er helt forskjellige fra foreliggende bifenylylforbindelser ved at de har en methylengruppe mellom de to benzenringer.

Foreliggende fremgangsmåteforbindelser av formel I erholdes ved at en forløperforbindelse av den generelle formel:



II

hvor M er en metallion, f.eks. et element av gruppene IA og B, IIA og B eller VIII i det periodiske system, som lithium, natrium, kalium, rubidium, cesium, kobber (d.v.s. cupro), calcium, magnesium, aluminium, zink eller jern (d.v.s. ferro), eller Grignard-radikalet, -MgX, hvor X er halogen eller OR', hvor R' er alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, aralkyl eller acyl (d.v.s. alifatisk acyl, som alkanoyl eller aromatisk acyl som aroyl), og R er hydroxy, -OM hvor M er som ovenfor angitt, eller en α -hydroperoxygruppe av den generelle formel:



hvor R'' er alkyl, aralkyl eller aryl, omsettes med en syre, eventuelt under samtidig eller etterfølgende acetylering.

De foretrukne forbindelser er de hvori M er et alkalimetall (f.eks. natrium eller kalium), og R er hydroxy eller α -hydroperoxy-sek-alkyl.

Saltene av forløperne av formel II behandles med vandig eller ikke-vandig syre under dannelsen av 5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre. Skjønt meget varierende forløpere som definert ovenfor, kan anvendes, er alkali-2-(α -hydroperoxy-sek.-alkyl)-5-(4-fluorfenyl)-benzoater, alkali-5-(4-fluorfenyl)-salicylater og magnesium-, ferro- eller cupro-5-(4-fluorfenyl)-salicylater av særlig verdi. Når det ønskede produkt er acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre, behandles saltene av dens forløpere i eddiksyreanhydrid med en syre for å få acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre. Andre acetyleringsmidler som enol-acetater, acetylhalogenider eller ketener, kan anvendes istedenfor eddiksyreanhydrid.

Den generelle fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelsen av formel I er å behandle en forløperforbindelse av formel II med en syre, enten med eller uten tilsetning av promotorer og andre reagenser. Forløperen kan fremstilles og behandles i oppløsning (vandig og/eller ikke-vandig) uten isolering. Når forhøyede temperaturer anvendes ved reaksjonen, må de være like over værelsetemperatur og innbefatter tilbakeløpstemperaturer og temperaturer opptil dem ved hvilke uønsket spaltning inntreffer. Reaksjonstiden kan variere fra flere minutter til flere timer eller dager avhengig av reaksjonshastigheten og den ønskede overføringsgrad. Produktet av formel I kan utvinnes fra reaksjonsmediet ved konvensjonelle metoder som innbefatter filtrering, krystallisasjon eller inndampning. Reaksjonen kan utføres satsvis eller kontinuerlig i passende utstyr.

Eksempler på anvendbare syrer innbefatter organiske syrer, som iseddik, halogen-substituerte eddiksyrer, lavere alkansyrer og citronsyre, og uorganiske syrer, som svovelsyre, saltsyre, fosforsyre, hydrogenbromid, flussyre og andre sterke syrer. Disse syrer kan anvendes enkeltvis eller i kombinasjon. I alminnelighet kan de ønskede carboxylsyrederivater lett fortrenses fra sine salter ved syrer med ioniseringskonstanter større enn den for den ønskede carboxylsyre. Av særlig verdi er mineralsyrene. Mengden av syre kan være fra 0,1 mol til så meget som er økonomisk forsvarlig pr. mol forløper. Ved sterke syrer er molforholdene fortrinnsvis av størrelsesorden fra 0,5 til 10 mol syre pr. mol forløper.

123845

4

Acycliske, carbocycliske og heterocycliske forbindelser som ikke har forstyrrende substituentter, er passende oppløsningsmidler for syringsreaksjonen. Det foretrukne reaksjonsmedium er imidlertid en oppløsning, spesielt en vandig oppløsning, av forløperen og syren. Mengden av forløper i den vandige oppløsning kan variere sterkt fra en liten til en større del av reaksjonsmediet.

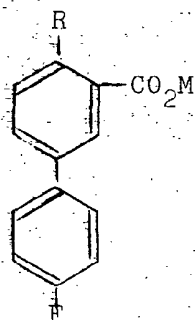
Passende temperaturer som foretrekkes, er fra 0 til 100°C, skjönt høyere eller lavere temperaturer kan anvendes.

Tilsetningsrekkefølgen for reaktanter og oppløsningsmiddel kan varieres for å passe til de spesielle reaksjonsbetingelser som ønskes. Eksempelvis kan forløperen tilsettes direkte til syren og holdes ved en kontrollert temperatur i en viss tid, derefter kan et oppløsningsmiddel, som vann, tilsettes idet temperaturen opprettholdes. Alternativt kan forløperen tilsettes til en vandig oppløsning av en syre. En annen fremgangsmåte er langsomt å tilsette en konsentrert syre til forløperen som kan være i oppløsning.

Adskillelse av forbindelsen av formel I fra reaksjonsmediet kan utføres ved direkte filtrering, fortrinnsvis efter avkjøling av reaksjonsmediet, eller ved fordampning av reaksjonsmediet. Tilsetning av vann fremmer adskillelsen, da carboxylsyrer er mindre oppløselige enn deres salter. Reaksjonsproduktet kan gjenoppløses og igjen utskilles fra oppløsning for å bevirke ytterligere rensning, som fra sure oppløsninger. Alternativt kan produktet av formel I omkrystalliseres fra oppløsninger som vandige alkoholer, f.eks. 2-propanol, eller fra andre organiske oppløsningsmidler, f.eks. en blanding av aceton-petrolether.

Når det ønskes å danne O-acetylderivatene av formel I, kan reaksjonsmediet inneholde en kilde til acetylioner, som eddiksyre-anhydrid eller acetylhalogenider. Alternativt kan, efter dannelsen av 5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre, denne behandles med en kilde til acetylioner for å få O-acetylderivatet.

En foretrukken gruppe av forbindelser av formel II innbefatter dem med den generelle formel:



(III)

hvor R er hydroxy eller α -hydroperoxy-sek-alkyl, hvor alkyl er et lavere molekylært hydrocarbonradikal, og M er et alkalimetall, som lithium, natrium eller kalium, eller et metall som magnesium, aluminium, zink, ferro eller cupro.

Den foretrukne fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelsene av formel I fra forløperforbindelsene av formel III innbefatter syring av forløperen med iseddik eller en mineralsyre som svovelsyre, eller kombinasjoner derav. Reaksjonen kan utføres i vandig oppløsning ved temperaturer på 0 - 100°C i løpet av fra ca. 30 minutter til noen få timer. Utvinning av forbindelsene av formel I kan utføres ved å avkjøle reaksjonsblandingen og filtrere den. Dette kan eventuelt følges av omkrystallisasjon fra et organisk medium som aceton-petrolether. Anvendelsen av eddiksyreanhydrid i reaksjonsmediet foretrekkes ved fremstilling av O-acetylderivatet av formel I.

Eksempel 1 - 4 nedenfor viser passende spesielle fremgangsmåter ved fremstilling av 5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre og O-acetylderivatet derav fra forbindelser av formlene II og III hvor R er hydroxyl og α -hydroperoxy-sek-dimethyl, og M er et alkalimetall. Lignende metoder kan anvendes, som nevnt ovenfor, for andre derivater av formlene II og III. Eksempelvis kan, når M eller R er et Grignard-radikal, eller når M er magnesium, ferro eller cupro, syringen utføres ved anvendelse av en syre, slik som anvendes for andre salter i en vandig oppløsning, ved de ovenfor nevnte temperaturer og betingelser. Når R er -OM, er fremgangsmåten i det vesentlige som beskrevet for andre salter.

Fremgangsmåtene ved fremstilling av forløperne av formlene II og III varierer sterkt og er belyst nedenfor med flere spesielle eksempler. Eksempelvis kan ortho-halogenering av 4-(4-fluorfenyl)-fenol følges av behandling med en organometallforbindelse og carbon-

dioxyd for å få et metall-0-metall-5-(4-fluorfenyl)-salicylat. Ved en annen metode kan 4-(4-fluorfenyl)-fenol behandles med et metallhydroxyd og derpå et metallcarbonat i nærvær av carbonmonoxyd eller carbondioxyd for å få et metall-5-(4-fluorfenyl)-salicylat. Ved nok en annen metode omsettes 4-(4-fluorfenyl)-fenol med carbondioxyd i nærvær av en Friedel-Crafts-katalysator, som AlCl_3 , ZnCl_2 , FeCl_3 eller BF_3 . Dette er en spesielt nyttig måte å få aluminiumsalter av formlene II og III på. En alternativ fremgangsmåte er å oppvarme 4-(4-fluorfenyl)-fenolen i en atmosfære av vannfri carbondioxyd med et metallcarbonat for å få metall-5-(4-fluorfenyl)-salicylatet. Forløperen kan også fremstilles ved å behandle et 4-halogen-4'-fluorbifenyl med et metallfosfat og vann i en atmosfære av carbondioxyd for å danne metall-5-(4-fluorfenyl)-salicylatene.

I sistnevnte reaksjon hydrolyseres først 4-halogen-4'-fluorbifenyl med vann og metallfosfat som også virker som en base under dannelse av 4-(4'-fluorfenyl)-fenol som så overføres ved omsetning med carbondioxyd og metallfosfater til de ønskede metall-5-(4-fluorfenyl)-salicylater. Hvis carbondioxydet i sistnevnte reaksjon sløyfes, vil der dannes 4-(4'-fluorfenyl)-fenol eller alkalisaltet derav, hvilken forbindelse selv er et viktig utgangsmateriale.

Andre baser som kan anvendes ved fremstilling av 4-(4'-fluorfenyl)-fenol er alkalimetallhydroxyder eller jordalkalimetallhydroxyder eller -hydroxyder, som natrium- eller kaliumhydroxyd, calciumoxyd eller bariumhydroxyd, idet reaksjonen ikke er begrenset til anvendelsen av et metallfosfat hvis man ønsker å fremstille 4-(4'-fluorfenyl)-fenol. Gunstige temperaturområder for reaksjonen ved fremstilling av 4-(4'-fluorfenyl)-fenol er fra ca. 225°C til 350°C .

Videre kan man, foruten å anvende 4-halogen-4'-fluorbifenyl som utgangsmateriale ved fremstilling av 4-(4'-fluorfenyl)-fenol, anvende forbindelser som i 4-stillingen istedenfor halogen, har slike grupper som sulfo, sulfino, halogensulfonyl eller fosfono.

Når R som angitt ovenfor, er en α -hydroperoxyforbindelse, kan forløperen fremstilles ved kobling av et fluorbenzen og en 2-sekunderalkyl-5-aminobenzoesyre fulgt av oxydasjon med oxygen i nærvær av et metallcarbonat for å danne et metall-2-(α -hydroperoxysekalkyl)-5-(4-fluorfenyl)-salicylat. Forskjellige α -hydroperoxyforbindelser kan fåes ved å variere de 2-sekundære substituenten på 5-aminbenzoesyren. Likeledes kan fluorbenzen kobles med en 3-aminbenzoesyre fulgt av behandling med et metallcarbonat i nær-

vær av oxygen for å få et metall-5-(4-fluorfenyl)-salicylat. Denne metode er av særlig verdi ved fremstilling av cupro-5-(4-fluorfenyl)-salicylatet.

Fremgangsmåteforbindelsene kan anvendes for å behandle inflammasjon ved å nedsette inflammasjonen og lindre smerten i slike sykdommer som reumatoid arthritis, osteoarthritis, gikt, smittsom arthritis og reumatisk feber. Foreliggende fremgangsmåteforbindelser har dessuten bedre styrke ved samme dosering enn lignende, tidligere kjente forbindelser og oppviser mindre bivirkninger.

Fremgangsmåteforbindelsene har også antipyretisk og analgetisk aktivitet, og anvendes på samme måte og i samme doser som når de anvendes ved behandling av inflammasjon som omtalt nedenfor.

Fremgangsmåteforbindelsene oppviser foruten en sterk anti-inflammatorisk virkning en mindre forekomst av brekning (emesis effekt) enn lignende, tidligere kjente forbindelser gjør, særlig forbindelser av acetylsalicylsyretypen ("Aspirin"). Fremgangsmåteforbindelsene har et bedre terapeutisk forhold enn "Aspirin".

Behandlingen av inflammasjon utføres ved oral administrasjon til pasienter av fremgangsmåteforbindelsene, i en ikke-giftig farmasøytisk godtagbar bærer, fortrinnsvis i form av tabletter eller kapsler. Fremgangsmåteforbindelsene anvendes i en mengde fra 1 mg til 140 mg/kg legemsvekt pr. dag, fortrinnsvis fra ca. 2 mg til ca. 70 mg pr. kg legemsvekt pr. dag og særlig fra 4 mg til 10 mg/kg legemsvekt pr. dag. Den hurtigste og mest effektive antiinflammatoriske virkning fåes ved oral administrasjon av en dagsdose på fra ca. 4 til 10 mg/kg pr. dag. Dosene må imidlertid selvsagt avpasses efter legens skjønn.

Forsøksmetoden ved hvilken den antiinflammatoriske aktivitet bestemmes, er ved fremgangsmåteforbindelsenes evne til å inhibere den vatersøtt som bevirkes ved injeksjon av et inflammatorisk (flogistisk) middel i vevet i foten av rotten. Grupper på 6 hanrotter (Sprague Dawley rase, 150 ± 15 g) gies oralt forbindelsene som skal prøves 1 time før 0,1 ml av en 1%-ig suspensjon av carragenin injiseres i fotsåleflaten av den høyre baklabb. Straks, og igjen 3 timer senere, måles volumet av foten ved dens fortrenkning av kvikksølv, og dette registreres automatisk. Forskjellen mellom det første og sluttvolumet er et mål på den frembragte vatersøtt.

123845

8

Forsøksforbindelsene ble suspendert eller oppløst i 0,5%-ig "Methocel", mens kontrolldyrene fikk bare "Methocel". Et vanlig forsøk med 30 mg/kg og en gjentakelse pluss en dose på 90 mg/kg ble vanligvis gitt.

Ovenstående forsøksmetode er kjent for å korrolere med den antiinflammatoriske aktivitet i mennesker og er en standardprøve som anvendes for å bestemme antiinflammatorisk aktivitet. Denne korrelasjon oppvises av forbindelser kjent for å være klinisk aktive, innbefattende "Indocin", "Aspirin", "Butazolidin", "Tandearil", "Cortone", "Hydrocortone" og "Decadron". Forsøksresultatene for fremgangsmåteforbindelsene er sammenlignet med lignende forsøk utført på den nærmeste av de tidligere kjente forbindelser som man har kunnet finne, nemlig 5-fenylsalicylsyre og de tilsvarende derivater derav beskrevet i U.S. patenter 2.744.916 og 3.123.543, og acetylsalicylsyre ("Aspirin"). Resultatene av disse forsøk er som følger:

<u>Fremgangsmåteforbindelser</u>	<u>Dose mg/kg</u>	<u>Oedema % inhibering</u>
2-hydroxy-5-(4'-fluorfenyl)-benzoesyre	3,33	18
	10	47
	30	73
	90	77
2-acetoxy-5-(4'-fluorfenyl)-benzoesyre	3,33	25
	10	37 Gj.snitt
	30	55 av 5
	90	70 forsøk
<u>Kjente forbindelser</u>	<u>Dose mg/kg</u>	<u>Oedema % inhibering</u>
5-fenylsalicylsyre eller 2-hydroxy-5-fenylbenzoesyre	50	42 } Gj.snitt
	100	51 } av 5
		forsøk
	3,33	-
	10	9
	30	21
	90	79
N,N-dimethyl-5-fenyl-salicylamid	50	7 } Gj.snitt
	100	17 } av 3
	200	27 forsøk
fenyl-5-fenylsalicylat	50	11 } Gj.snitt
	100	26 } av 2
		forsøk

	Dose mg/kg	Oedema % inhibering	
β -diethylaminoethyl-5-fenylsalicylat·HCl	50	7	Gj.snitt
	100	29	av 2 forsök
acetylsalicylsyre ("Aspirin") (2-acetoxy-benzoesyre)	3,33	16	Gj.snitt av 2 forsök
	30	21	Gj.sn. av 5 forsök
	90	39	Gj.sn. av 4 forsök
	180	60	Gj.sn. av 3 forsök
	270	74	Gj.sn. av 3 forsök

Av ovenstående data fremgår at 2-hydroxy-5-fenylbenzoesyre gitt i en dose på 90 mg/kg tilnærmet svarer til virkningen av 2-hydroxy-5-(4'-fluorfenyl)-benzoesyre i mindre enn 1/3 av denne dose. Generelt vil det sees at fremgangsmåteforbindelsene er sterkere ved lavere doser enn de tidligere kjente forbindelser.

I tillegg til ovenstående forsök ble styrken av fremgangsmåteforbindelsene i forhold til den beste tidligere kjente forbindelse, nemlig 5-fenylsalicylsyre, bestemt nylig i rottefot-oedema-forsök som en del av en multippelbestemmelse. Tre graderte doser av hver forbindelse ble administrert oralt til individuelle grupper på 6 rotter. Alle rotter ble gitt en intraplantar injeksjon av carra-genan (0,1 ml av en 1%-ig suspensjon i den høyere baklabb) ca. 1 time efter at de fikk forsöksforbindelsene. 3 timer senere ble volumet av vatersottfoten målt ved en kvikksölv-fortrengningsmetode. Denne forsöksmetode er tilsvarende til den tidligere beskrevne.

Bestemmelsen ble gjentatt fire ganger da en av hensiktene med forsöket var å studere variasjonen fra dag til dag av bestemmelser av relativ styrke. For 2-acetoxy-5-(4'-fluorfenyl)-benzoesyre varierte de fire bestemmelser av relativ styrke fra 4,97 til 8,13, et forhold på 1,6 fra høyeste til laveste. 2-hydroxy-5-(4'-fluorfenyl)-benzoesyre varierte fra 5,20 til 8,56, et forhold på 1,6 som for 2-acetoxy-5-(4'-fluorfenyl)-benzoesyre. Disse tall skiller seg imidlertid ikke vesentlig fra et forhold på 1,0, hvilket viser at forsökene var homogene innen grensene for forsöksfeilen.

Tabell I viser det gjennomsnittlige fotvolum for hver av forbindelsene. Beregningene av relativ styrke og 95% konfidensgrenser (beregnet under anvendelse av Dunnett's t) er angitt i tabell II.

123845

10

De kombinerte beregninger av relativ styrke (dvs. forsök 1 -4) er også vist i denne tabell. Alle forsök viste gyldige resultater (dvs. de var lineære og parallelle.)

Tabell I
Gjennomsnittlig fotvolum

<u>Forbindelse</u>	<u>Dose</u>	<u>Volum (ml fortrenget kvikksölv)</u>			
		<u>Forsök 1</u>	<u>Forsök 2</u>	<u>Forsök 3</u>	<u>Forsök 4</u>
2-hydroxy-5-fenyl- benzoesyre	10	0,55	0,74	0,60	0,68
	30	0,41	0,54	0,56	0,58
	90	0,24	0,36	0,29	0,26
2-acetoxy-5-(4'-fluor- fenyl)-benzoesyre	3,3	0,48	0,65	0,52	0,53
	10	0,36	0,47	0,44	0,36
	30	0,18	0,25	0,23	0,20
2-hydroxy-5-(4'-fluor- fenyl)-benzoesyre	3,3	0,43	0,61	0,48	0,56
	10	0,39	0,40	0,38	0,43
	30	0,18	0,27	0,22	0,25

Tabell II

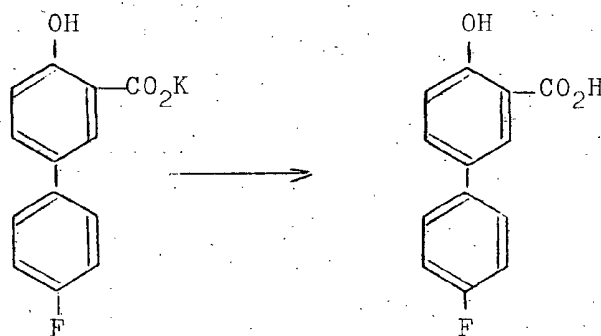
Styrke og 95% konfidensgrenser av 2-acetoxy-5-(4'-fluor-
fenyl)-benzoesyre og 2-hydroxy-5-(4'-fluorfenyl)-benzoe-
syre, i forhold til 2-hydroxy-5-fenyl-benzoesyre

Forbindelse	Forsök 1	Forsök 2	Forsök 3	Forsök 4	Sammenlånne Forsök 1-4
2-acetoxy-5-(4'-fluor- fenyl)-benzoesyre	4,97 (2,54-9,70)	5,10 (3,14-8,30)	5,54 (3,08-9,91)	8,13 (4,52-14,66)	5,78 (4,52-7,38)
2-hydroxy-5-(4'-fluor- fenyl)-benzoesyre	5,20 (2,66-10,02)	5,96 (3,64-9,75)	8,56 (4,63-15,85)	5,81 (3,30-10,23)	6,25 (4,88-8,00)

De følgende eksempler vil illustrere oppfinnelsen ytterligere.

Eksempel 1 - 4 viser syringen av forbindelser av formlene II og III til forbindelser av formel I. Eksempel 5 - 10 viser metoder ved fremstilling av forbindelsene av formlehe II og III.

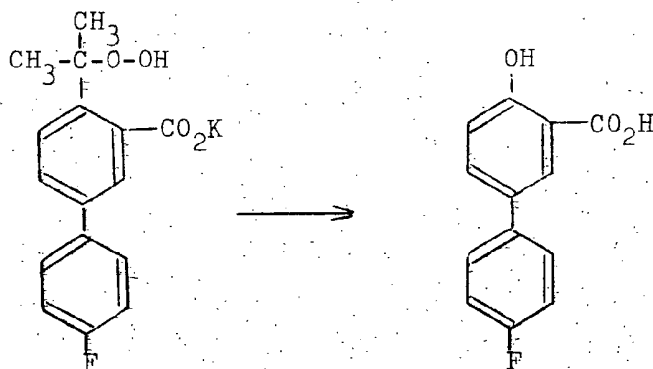
Eksempel 1



Et mol (270,3 g) kalium-5-(4-fluorfenyl)-salicylat ble oppløst i 1,2 l iseddik ved 85 - 90°C. Tilstrekkelig tetranatrium-ethylendi-amin-tetraacetat ble tilsatt for å fjerne farven på grunn av tungmetallioner. 3,6 l vann ble tilsatt i løpet av 30 minutter ved 85 - 90°C. Etter avkjøling ble 5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre frafiltrert og tørret. Utbyttet var 218 - 227 g (94 - 98%), og smeltepunktet var 204 - 205°C.

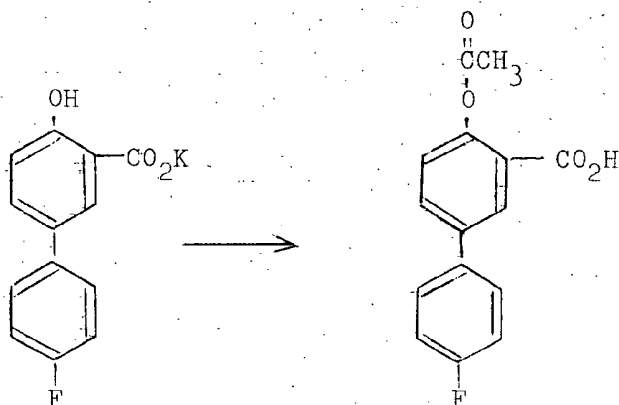
Lithium-, natrium-, rubidium- og cesium-5-(4-fluorfenyl)-salicylatene ble syret på samme måte.

Eksempel 2



Et mol kalium-2-[2-(hydroperoxy)-propyl]-5-(4-fluorfenyl)-benzoat ble oppvarmet til 85 - 90°C i 4 l 50%-ig vandig eddiksyre inneholdende 400 ml konsentrert svovelsyre. Denne temperatur ble opprettholdt i 1 time. Blandingen ble fortynnet med 4 l vann og derpå avkjølt, hvorved man fikk et 95%-ig utbytte av 5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre efter filtrering og vaskning, idet smeltepunktet var 203 - 205°C.

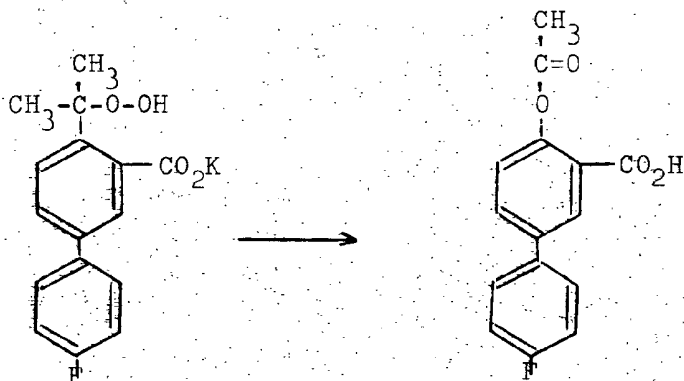
Eksempel 3



100 g (0,37 mol) kalium-5-(4-fluorfenyl)-salicylat ble suspendert i 300 ml eddiksyreanhydrid. Suspensjonen ble avkjølt til 10 - 15°C og 13 ml (0,24 mol, 24 g) konsentrert svovelsyre ble tilsatt. Blandingen ble omrørt en kort tid. 2,06 l vann ble tilsatt forsiktig og acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre frafiltrert. Smeltepunktet var 138 - 140°C. Omkrystallisasjon fra acetonepetrolether hevet smeltepunktet til 143 - 145°C.

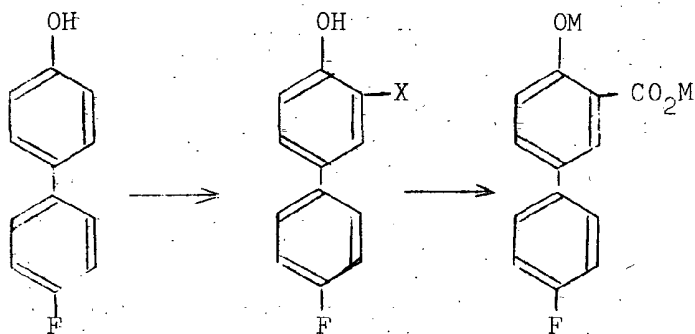
Lithium-, natrium-, rubidium- og cesium-5-(4-fluorfenyl)-salicylatene ble syret på identisk måte hvorved man fikk 0-acetyl-5-(4-fluorfenyl)salicylsyre.

Eksempel 4



Et mol (328,37 g) kalium-2-[2-(hydroperoxy)-propyl]-5-(4-fluorfenyl)-benzoat ble suspendert i 1,6 l (17 mol) eddiksyre-anhydrid, fulgt av tilsetning av 37,2 ml (68,4 g, 0,684 mol) konsentrert svovelsyre i løpet av 10 minutter. Blandingen ble oppvarmet til 80°C i 15 minutter, og derpå avkjølt til værelsetemperatur. 11,2 l vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen i løpet av en time, idet de første 306 ml (17 mol) ble tilsatt i løpet av 30 minutter. Når tilsetningen av vannet var avsluttet, ble produktet frafiltrert og tørret. Utbyttet var 263 g (96%) og smeltepunktet 137 - 140°C. Omkrystallisasjon fra acetonpetrolether hevet smeltepunktet til 143 - 145°C.

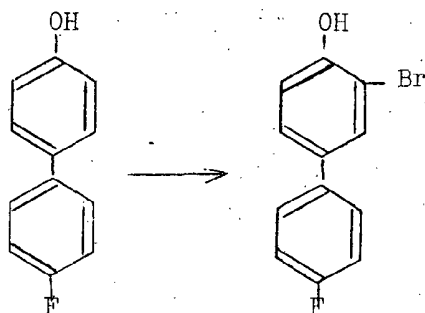
Eksempel 5



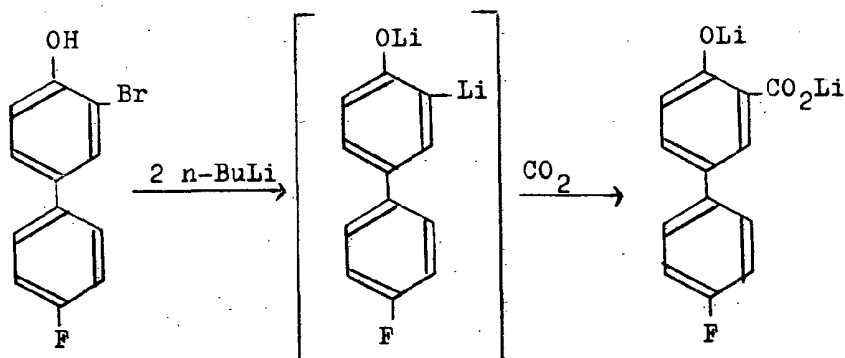
hvor X er halogen (F, Cl, Br, J), og

M er et alkalimetall eller magnesiumhalogenid, MgX.

4-(4-fluorfenyl)-fenol kan halogeneres direkte eller via nitrering, reduksjon og en Schiemann- eller Sandmeyer halogenering i 2-stillingen under dannelse av en 2-halogen-4-(4-fluorfenyl)-fenol. 2-halogen-4-(4-fluorfenyl)-fenolen behandles med en organometallforbindelse bestående av en organisk radikal og et alkalimetall eller med et Grignard-organomagnesiumhalogenid fulgt av vannfritt carbon-dioxyd for å få et metall-O-metallo-5-(4-fluorfenyl)-salicylat.

Eksempel 5aFremstilling av 2-brom-4-(4-fluorfenyl)-fenol

Et mol (188 g) 4-(4-fluorfenyl)-fenol suspenderes i 1 liter metylenklorid og behandles ved 0°C med 0,95 mol brom. De faste stoffer frafiltreres, vaskes og tørres hvorved man får 2-brom-4-(4-fluorfenyl)-fenol.

Eksempel 5bFremstilling av lithium-0-lithio-5-(4-fluorfenyl)-salicylat fra 2-brom-4-(4-fluorfenyl)-fenol

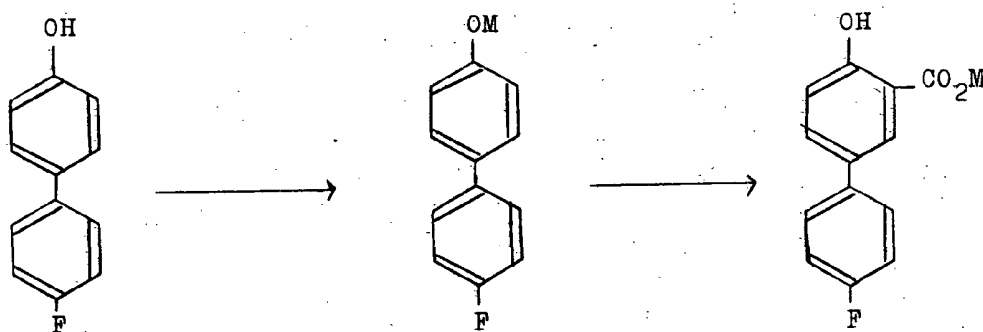
Et mol (267,10 g) 2-brom-4-(4-fluorfenyl)-fenol ble anbragt i 6,0 l vannfri tetrahydrofuran og avkjølt til -75°C. 2 mol n-butyllithium i ether ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved -75°C i 5 timer. 500 g vannfri, pulverisert tørris ble tilsatt, og blandingen ble omrørt og fikk lov til å oppvarmes til værelsetempera-

123845

16

tur. Det urene lithium-0-lithio-5-(4-fluorfenyl)-salicylat ble frafiltrert og tørret i vakuum.

Eksempel 6

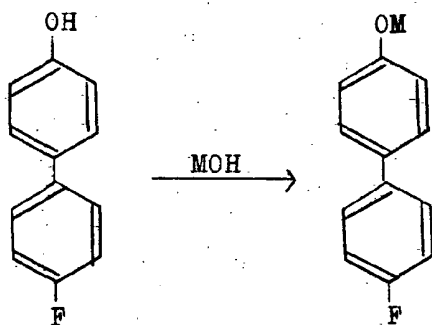


hvor M er et alkalimetall.

4-(4-fluorfenyl)-fenol kan behandles med et alkalimetallhydroxyd under dannelse av det tilsvarende vannfrie alkalimetall-4-(4-fluorfenyl)-fenoxyd. Sistnevnte forbindelse gir, ved behandling med et alkalimetallcarbonat i nærvær av carbonmonoxyd eller carbondioxyd, det ønskede alkalimetall-5-(4-fluorfenyl)-salicylat.

Eksempel 6a

Fremstilling av alkalimetall-4-(4-fluorfenyl)-fenoxyder



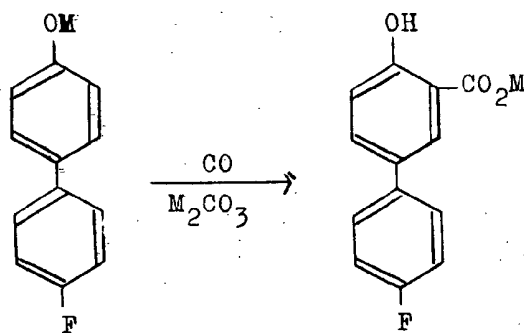
hvor M er et alkalimetall.

Et mol 4-(4-fluorfenyl)-fenol og et mol av det passende alkalimetallhydroxyd ble anbragt i 1 liter 75%-ig vandig methanol og oppvarmet under tilbakeløp og omrøring i en nitrogenatmosfære i 2 timer. Efter avkjøling ble vannet og methanolen fjernet i vakuum, og det gjenværende alkalimetall-4-(4-fluorfenyl)-fenoxyd ble oppvarmet i vakuum ved 110°C i 18 timer. Utbyttet av vannfritt produkt var kvantitativt.

Et hvilket som helst alkalimetallhydroxyd er egnet til å danne det tilsvarende 4-(4-fluorfenyl)-fenoxyd. Disse innbefatter lithium-, natrium-, kalium-, rubidium- og cesiumhydroxyd.

Eksempel 6b

Fremstilling av alkalimetall-5-(4-fluorfenyl)-salicylater under anvendelse av carbonmonoxyd fra alkalifenoxyster



hvor M er et alkalimetall.

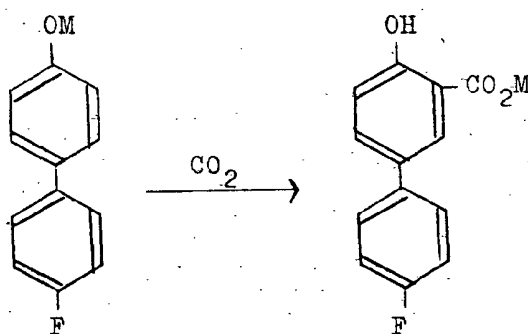
Alkalimetall-4-(4-fluorfenyl)-fenoxyster behandles med carbonmonoxyd og det passende alkalimetallcarbonat under anvendelse av fremgangsmåten ved fremstilling av kalium-5-(4-fluorfenyl)-salicylat. Utbyttet er tilsvarende.

123845

18

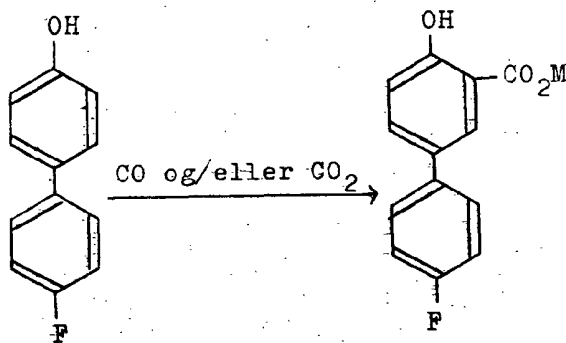
Eksempel 6c

Fremstilling av alkalimetall-5-(4-fluorfenyl)-salicyl-
ater fra alkalifenoxyster under anvendelse av carbon-
dioxyd



hvor M er et alkalimetall.

Et mol av det passende alkalimetall-4-(4-fluorfenyl)-fenoxyd anbringes i en autoklav beregnet på kontinuerlig maling av de faste stoffer, og påføres så et trykk av tørr carbondioxyd på $56,3 \text{ kg/cm}^2$ overtrykk. Den innvendige temperatur ble hevet til $130 - 145^\circ\text{C}$ og holdt i dette område i 4 timer, mens de faste stoffer ble underkastet kontinuerlig maling. Temperaturen ble så hevet til $220 - 240^\circ\text{C}$ i ytterligere 4 timer. Autoklaven ble avkjølt og de faste stoffer oppslemmet i 2 liter aceton i 1 time. Salicylatsaltet ble frafilt-rert og tørret. Utbyttet var 85 - 95% avhengig av den anvendte alkalimetallkation.

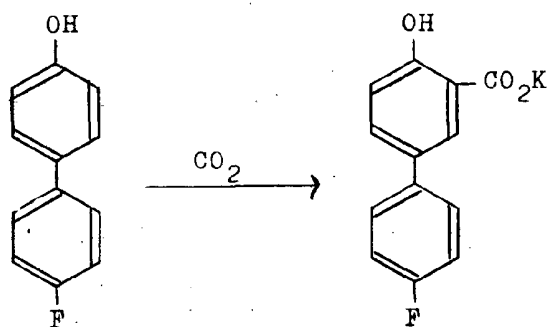
Eksempel 7

hvor M er et alkalimetall.

4-(4-fluorfenyl)-fenol ble oppvarmet i en atmosfære av vannfritt carbonmonoxyd og/eller carbondioxyd med et alkalimetallcarbonat hvorved man fikk et alkalimetall-5-(4-fluorfenyl)-salicylat. Særlig fordelaktig var anvendelsen av kaliumbicarbonat, kaliumcarbonat, rubidiumcarbonat og/eller cesiumcarbonat.

Eksempel 7a

Fremstilling av kalium-5-(4-fluorfenyl)-salicylat fra 4-(4-fluorfenyl)-fenol med carbondioxyd

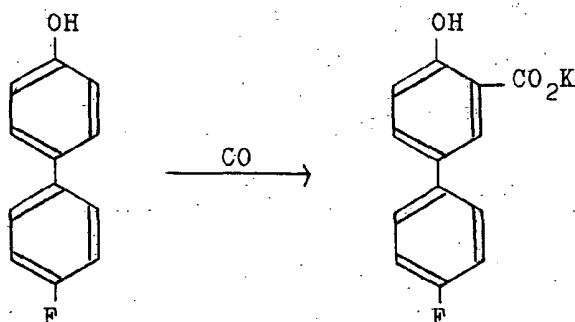


100 g finmalt 4-(4-fluorfenyl)-fenol og 300 g pulverisert vannfritt kaliumcarbonat ble intimt blandet. Denne blanding ble anbragt i en autoklav og satt under et tørt carbondioxydtrykk på 56,3 kg/cm². Autoklaven ble oppvarmet ved 235 - 245°C i 6 timer og derpå avkjølt til 25°C. Trykket ble så opphevet. De faste reaksjonsprodukter ble finmalt og oppslemmet i 1 time i 1,5 l vann. De faste stoffer ble frafiltrert, gjenopslemmet med 800 ml aceton og igjen filtrert. Filterkaken ble tørret, hvilket ga et 95% (117 g) utbytte av kalium-5-(4-fluorfenyl)-salicylat forurenset med spor av kaliumcarbonat og 4-(4-fluorfenyl)-fenol.

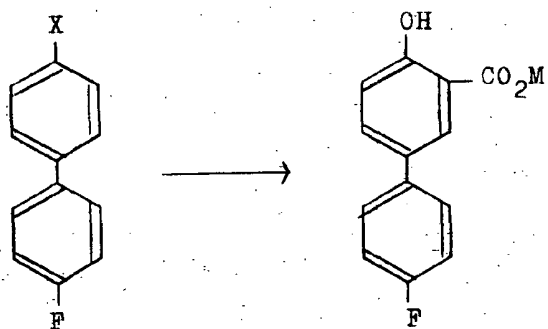
Kaliumbicarbonat, rubidiumcarbonat og cesiumcarbonat kan anvendes istedenfor kaliumcarbonat og gir tilsvarende resultater. Natriumbicarbonat gir nedsatte utbytter. Natriumcarbonat, magnesiumcarbonat og calciumcarbonat gir lavere utbytter av 5-(4-fluorfenyl)-salicylat.

Eksempel 7b

Fremstilling av kalium-5-(4-fluorfenyl)-salicylat fra
4-(4-fluorfenyl)-fenol med carbonmonoxyd

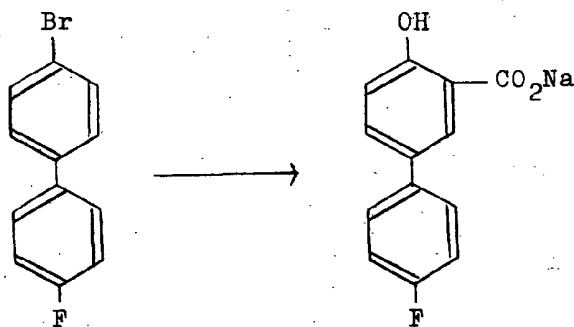


4-(4-fluorfenyl)-fenol overføres til alkalimetall-5-(4-fluorfenyl)-salicylater under anvendelse av carbonmonoxyd istedenfor carbondioxyd, i nærvær av et tredobbelt vektoverskudd av de passende alkalimetallcarbonater. Forsøksdetaljene er identiske med dem i det foregående eksempel når carbondioxyd anvendes.

Eksempel 8

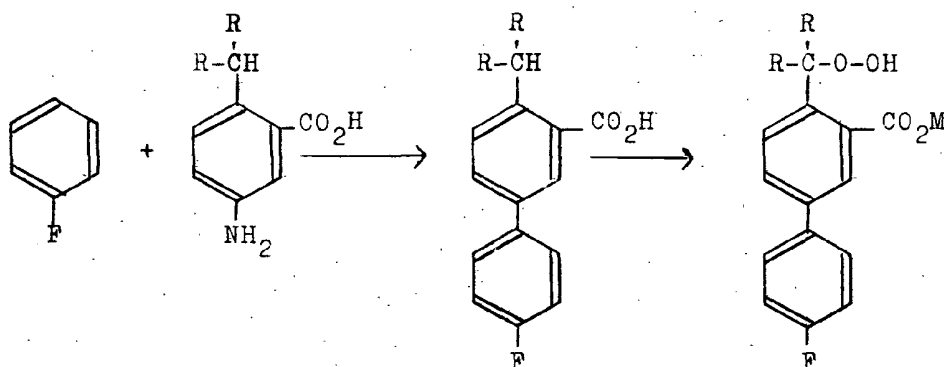
hvor X er klor, brom eller jod, og M er et alkalimetall.

4-halogen-4'-fluorbifenyler oppvarmes med alkalifosfater og vann i en carbondioxydatmosfære, hvilket gir alkalimetall-5-(4-fluorfenyl)-salicylater.

Eksempel 8aFremstilling av natrium-5-(4-fluorfenyl)-salicylat

Et mol (251,1 g) 4-brom-4'-fluorbifenylen ble anbragt i 1 liter vann inneholdende 500 g (1,96 mol) dinatriumhydrogenfosfat-heptahydrat. Blandingen ble anbragt i en autoklav med omrøring under 56,3 kg/cm² carbondioxydtrykk. Blandingen ble oppvarmet til 330°C i 18 timer, avkjølt, de faste stoffer ble frafiltrert og tørret. De faste stoffer inneholdt natrium-5-(4-fluorfenyl)-salicylat som vist ved tynnskiktskromatografi på "Silica Gel G" under anvendelse av 90 benzen-25-dioxan-4-eddiksyre. Det urene salt ble anvendt uten videre rensning.

Ved å følge ovenstående fremgangsmåte, men ved å sløyfe anvendelsen av carbondioxyd under trykk, fikk man 4-(4'-fluorfenyl)-fenol.

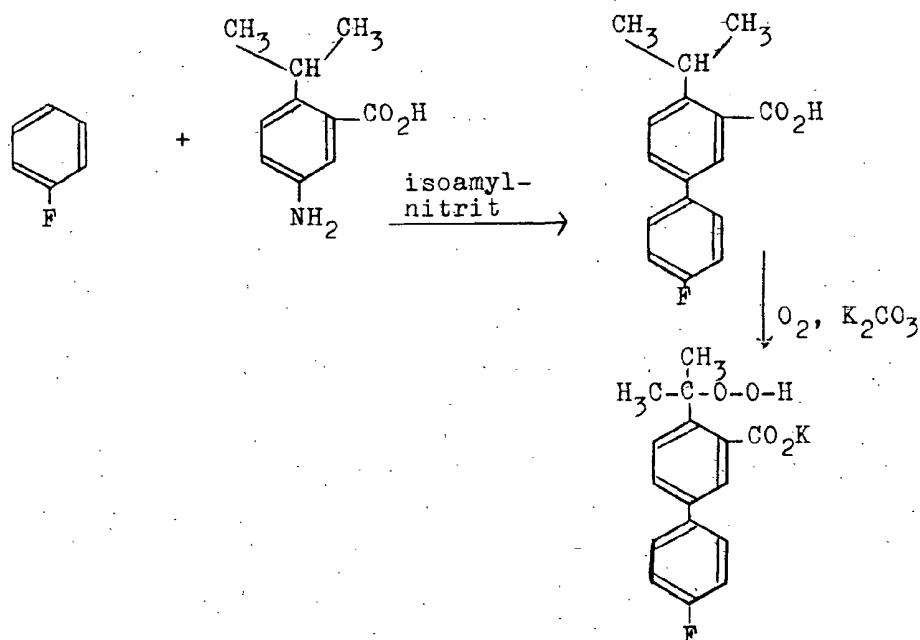
Eksempel 9

hvor R og M er som angitt for formel II.

En 2-sekundært-aryl-5-aminobenzoesyre kan kobles med fluorbenzen i en reaksjon av Gombergtypen, hvilket gir en 2-sekundært-alkyl-5-(4-fluorfenyl)-benzoesyre. Sistnevnte forbindelse oxyderes med oxygen i nærvær av et alkalimetallcarbonat hvorved man får et alkalimetall-2-(α -hydroperoxy-sek-alkyl)-5-(4-fluorfenyl)-salicylat.

Eksempel 9a

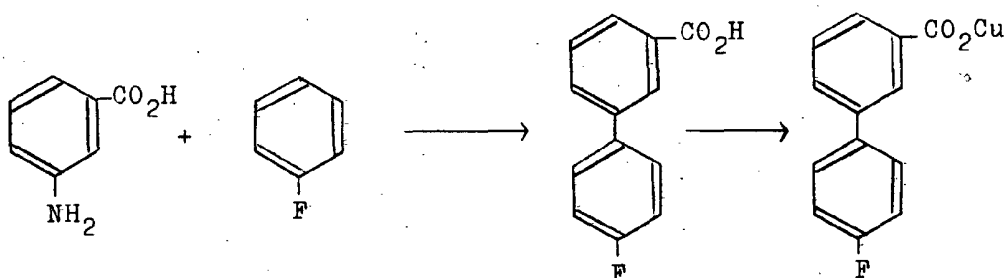
Fremstilling av kalium-2-[2-(hydroperoxy)-propyl]-5-(4-fluorfenyl)-benzoat



En blanding av 0,1 mol 2-isopropyl-5-aminobenzoesyre, 200 ml fluorbenzen og 9,0 g isoamylnitrit ble oppvarmet på dampbad inntil en kraftig utvikling av gass begynte. Denne utvikling fikk lov til å fortsette uten oppvarming inntil den stilnet. Blandingen ble så oppvarmet på dampbad i 3 timer. Overskuddet av fluorbenzen ble fjernet i vakuum og residuet skilt kromatografisk på silicagel under anvendelse av en blanding av 90 deler benzen- 25 deler dioxan- 4 deler eddiksyre, hvilket ga 2-isopropyl-5-(4-fluorfenyl)-benzoesyre.

Et mol (258,3 g) 2-isopropyl-5-(4-fluorfenyl)-benzoesyre ble anbragt i 3,9 l vann inneholdende 800 g kaliumcarbonat. Blandingen ble oppvarmet til 90 - 95°C i 3 timer i en oxygenatmosfære under kraftig omrøring. Blandingen ble avkjølt, hvilket ga 246 g (85%) kalium-2-[2-(hydroperoxy)-propyl]-5-(4-fluorfenyl)-benzoat.

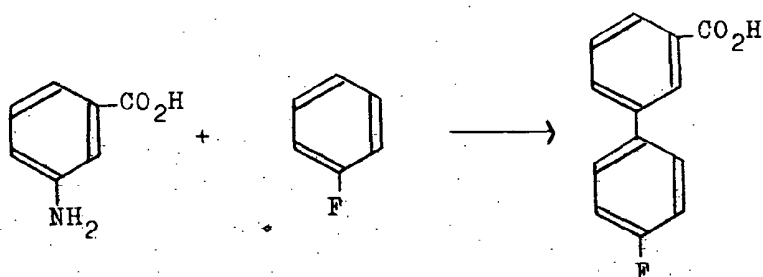
Eksempel 10



3-aminobenzoesyre ble koblet med fluorbenzen ved en reaksjon av Gombergtypen, hvilket ga 3-(4-fluorfenyl)-salicylsyre. Denne forbindelse ga ved behandling med cupricarbonat ved høye temperaturer i nærvær av oxygen cupro-5-(4-fluorfenyl)-salicylat.

Eksempel 10a

Fremstilling av 3-(4-fluorfenyl)-benzoesyre



Et mol 3-aminobenzoesyre ble tilsatt til en liter fluorbenzen. Et mol isoamylnitrit ble tilsatt og blandingen kokt under tilbake-löp inntil utviklingen av nitrogen opphørte. Overskuddet av fluorbenzen og isoamylalkohol ble fjernet i vakuum og residuet skilt kromatografisk over silicagel ved eluering med en blanding av 90

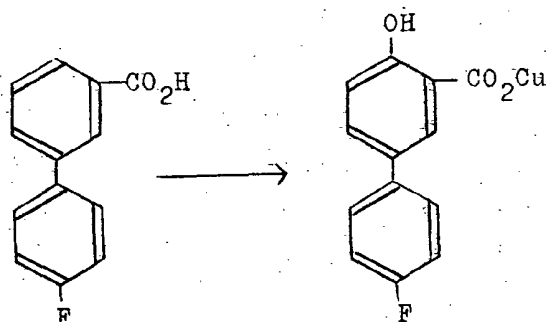
123845

24

deler benzen-25 deler dioxan-4deler eddiksyre, hvilket ga 3-(4-fluorfenyl)-benzoesyre.

Eksempel 10b

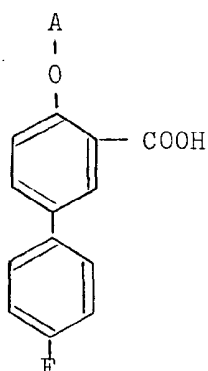
Fremstilling av cupro-5-(4-fluorfenyl)-salicylat



40 g 3-(4-fluorfenyl)-benzoesyre ble anbragt i 400 ml difenyl-
oxyd og blandingen oppvarmet til 210°C. 43,5 g (0,186 mol) basisk
cupricarbonat ble så tilsatt i løpet av 40 minutter og blandingen
oppvarmet i ytterligere 15 minutter ved 255 - 260°C. Blandingen
ble avkjølt, fortynnet med diethylether og filtrert, hvilket ga
urent cupro-5-(4-fluorfenyl)-salicylat.

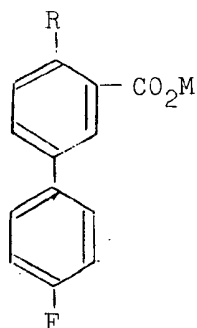
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye, terapeutisk aktive forbindelser av den generelle formel:



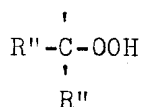
I

hvor A er hydrogen eller acetyl,
karakterisert ved at en forløperforbindelse av den generelle formel:



II

hvor M er en metallion eller Grignard-radikalet $-MgX$, hvor X er halogen eller OR' , hvor R' er alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, aralkyl eller acyl, og R er hydroxy, $-OM$ hvor M er som ovenfor angitt, eller en α -hydroperoxygruppe av den generelle formel:



hvor R'' er alkyl, aralkyl eller aryl, omsettes med en syre, eventuelt under samtidig eller etterfølgende acetylering.

Anførte publikasjoner:

Fransk patent nr. 3481 M