



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

①

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪ CH 650 241 A5

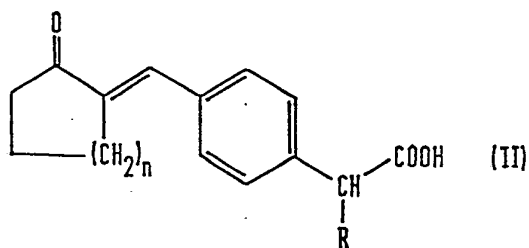
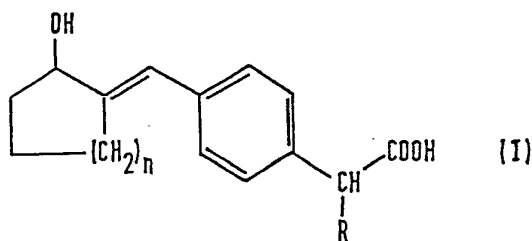
⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 59/54
C 07 C 69/732
A 61 K 31/19
A 61 K 31/215

// (A 61 K 31/19, 31:045)
(A 61 K 31/215, 31:045)

②① Gesuchsnummer:	7244/82	⑦③ Inhaber:	Sankyo Company Limited, Chuo-ku/Tokyo (JP)
②② Anmeldungsdatum:	13.12.1982		
③③ Priorität(en):	18.12.1981 JP 56-204616	⑦② Erfinder:	Terada, Atsusuke, Shinagawa-ku/Tokyo (JP) Naruto, Shunji, Shinagawa-ku/Tokyo (JP) Misaka, Eiichi, Shinagawa-ku/Tokyo (JP)
②④ Patent erteilt:	15.07.1985		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	15.07.1985	⑦④ Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

⑤④ Phenyllessigsäurederivate, ihre Herstellung und pharmazeutische Präparate.

⑤⑦ Phenyllessigsäuren der Formel:

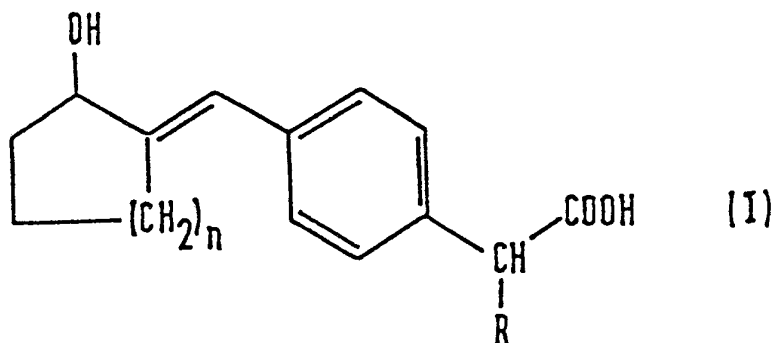


und deren Salze und Ester haben analgetische, antipyretische und antiinflammatorische Wirkung. In der Formel bedeutet R Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, und n steht für eine ganze Zahl von 1 bis 3. Die Carbonsäuren der Formel I und ihre Salze und Ester werden hergestellt, indem man die entsprechende Carbonsäure der Formel:

oder einen Ester davon reduziert und das resultierende Produkt gewünschtenfalls in ein Salz überführt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Carbonsäuren der Formel:



worin R für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht und n eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet, und Säurederivate davon, die sich von den Carbonsäuren der Formel I dadurch unterscheiden, dass die Carboxylgruppe in Salzform oder in veresterter Form vorliegt.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R für Wasserstoff steht.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R für Methyl steht.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass n für 1 oder 2 steht.

5. Carbonsäurederivate nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie Alkylester mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe, Aralkylester oder Pyridylmethylester von Carbonsäuren der Formel I sind.

6. Carbonsäurederivate nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie Alkylester mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe sind.

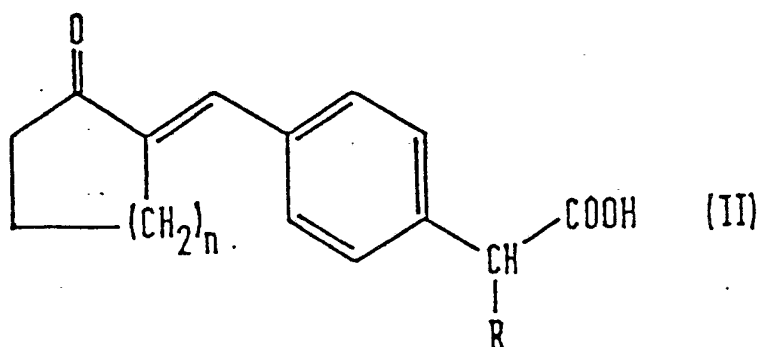
7. Carbonsäurederivate nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um die Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Aluminium-, Ammonium-, organische Basen- oder Aminosäuresalze der Carbonsäuren der

25 Formel I handelt.

8. 2-[4-(2-Hydroxycyclohexyldenmethyl)-phenyl]-propionsäure und 2-[4-(2-Hydroxycyclopentyldenmethyl)-phenyl]-propionsäure als Verbindungen nach Anspruch 1.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach

30 Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (a) eine Carbonsäure der Formel:



worin R und n die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, oder (b) einen Ester davon reduziert und im Fall (a) gewünschtenfalls das resultierende Produkt in ein Salz überführt.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reduktion mit einem Alkalimetallborhydrid als Reduktionsmittel ausführt.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man als Alkalimetallborhydrid Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid verwendet.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Carbonsäure der Formel II, in der R Wasserstoff oder Methyl und n 1 oder 2 ist, oder einen Alkylester davon mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest verwendet.

13. Pharmazeutisches Präparat für die analgetische, antipyretische oder antiinflammatorische Verwendung, dadurch gekennzeichnet, dass es eine wirksame Menge eines Wirkstoffes, der aus Verbindungen nach Anspruch 1 gewählt ist, im Gemisch mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder Verdünnungsmittel enthält.

14. Präparat nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass es für die orale, rektale oder topische Anwendung formuliert ist.

15. Präparat nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff aus 2-[4-(2-Hydroxycyclohexyldenmethyl)-phenyl]-propionsäure und 2-[4-(2-Hydroxycyclopentyldenmethyl)-phenyl]-propionsäure gewählt ist.

55

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Reihe von neuen Phenyllessigsäurederivaten, die wertvolle antiinflammatorische, analgetische und antipyretische Wirkung haben, auf ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und auf pharmazeutische Präparate, die diese Verbindungen als Wirkstoff enthalten.

60 Milde Analgetika und Antipyretika gehören zu den Arzneimitteln, die am allgemeinsten verwendet werden. Die meisten solcher Arzneimittel, die allgemein verwendet werden, haben Nebenwirkungen, die für einen kleinen Prozentsatz

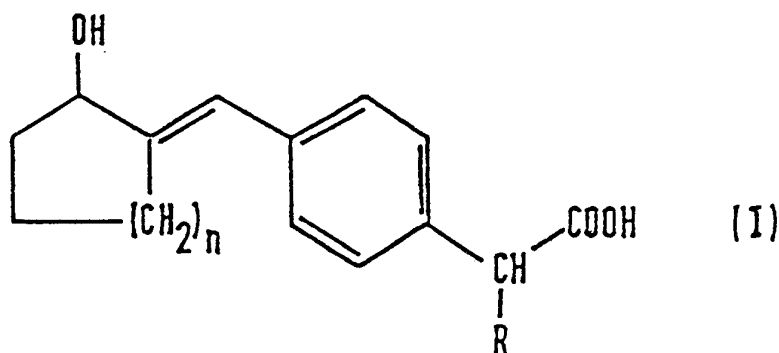
der Bevölkerung beunruhigend oder sogar gefährlich sein können; selbst wenn die Anzahl der Menschen, die auf diese Weise beeinflusst werden, statisch insignifikant sein kann, ist es für derartige Personen besser, wenn sie ein anderes analgetisches, antipyretisches oder antiinflammatorisches Arzneimittel verwenden, dessen Nebenwirkungen für sie nicht beunruhigend oder gefährlich sind, statt dass sie weiter das ursprüngliche Arzneimittel einnehmen. Aus diesem Grunde besteht ein dauernder Bedarf für neue analgetische, antipyretische und antiinflammatorische Arzneimittel, um die dem Verbraucher zur Verfügung stehende Auswahl zu erweitern.

Zu den bekannten antiinflammatorischen Arzneimitteln gehören die (2-Oxo-cycloalkylden)-methylphenyllessigsäuren

rederivate, die aus der GB-PS Nr. 2 002 762 bekannt sind; es wurde bewiesen, dass diese Verbindungen eine signifikant bessere antiinflammatorische und analgetische Wirkung haben als ähnliche, im Handel erhältliche Arzneimittel.

Es wurde nun eine Reihe von Phenyllessigsäurederivaten gefunden, deren Wirkungen vergleichbar mit oder besser als diejenigen der aus der GB-PS Nr. 2 002 762 bekannten Verbindungen ist und bei denen insbesondere die analgetische Wirkung mindestens dreimal besser sein kann als bei den bekannten Verbindungen.

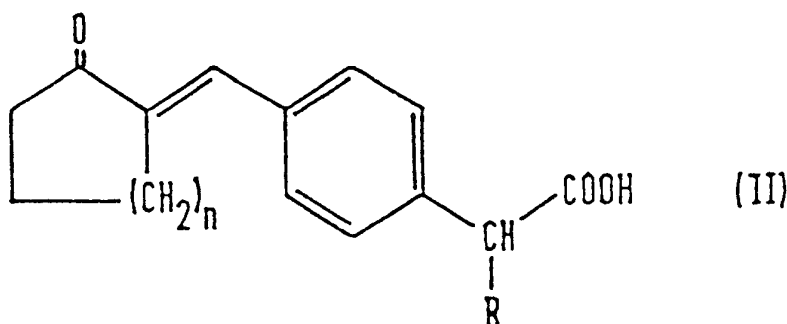
Die erfindungsgemässen Verbindungen sind die Carbonsäuren der Formel:



worin R für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht und n eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet, sowie Säurederivate davon, die sich von den Carbonsäuren der Formel I dadurch unterscheiden, dass die Car-

boxylgruppe in Salzform oder in veresterter Form vorliegt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel:



worin R und n die obigen Bedeutungen haben, oder einen Ester davon reduziert und das resultierende Produkt gewünschtenfalls in ein Salz überführt.

Die Erfindung bezieht sich auch auf ein pharmazeutisches Präparat für die analgetische, antipyretische oder antiinflammatorische Verwendung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass es eine wirksame Menge eines Wirkstoffes, der aus Carbonsäuren der Formel I und deren oben erwähnten Säurederivaten gewählt ist, im Gemisch mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder Verdünnungsmittel enthält.

In den Verbindungen der Formel I und II kann R Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten. Eine solche Alkylgruppe kann eine unverzweigte oder verzweigte Gruppe sein, und somit kann es sich um Methyl, Äthyl, Propyl oder Isopropyl handeln. Besonders bevorzugte Verbindungen sind diejenigen, in denen R Wasserstoff oder Methyl bedeutet.

n, das eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet, ist vorzugsweise 1 oder 2.

Zu den erfindungsgemässen Verbindungen gehören auch die Ester der Carbonsäuren der Formel I. Beispiele derartiger Ester sind C₁₋₆-Alkylester, Aralkylester und Pyridylmethyle-

ster. Beispiele von Alkylestern sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Isopentyl-, Hexyl- und Isohexylester; von diesen werden die C₁₋₄-Alkylester bevorzugt, besonders die Äthyl-, Methyl-, Propyl-, Isopropyl- und Butylester. Beispiele von Aralkylestern sind die Benzyl- und Phenyläthylester, deren aromatischer Ring substituiert oder unsubstituiert sein kann. Wenn er substituiert ist, kann er einen oder mehrere der folgenden Substituenten tragen: Niederalkylgruppen, z.B. Methyl, Äthyl, Propyl oder Isopropyl; Niederalkoxygruppen, z.B. Methoxy, Äthoxy, Propoxy oder Isopropoxy; Halogenatome, z.B. Fluor, Chlor oder Brom; oder Trifluormethylgruppen. Im Falle von Pyridylmethylestern kann es sich um die 2-, 3- oder 4-Pyridylmethylester handeln.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind die freien Carbonsäuren der Formel I oder deren C₁₋₄-Alkylester, insbesondere die freie Carbonsäure.

Die erfindungsgemässen Carbonsäuren können auch in Form von Salzen vorliegen. Die Art der Salze spielt für die Erfindung keine entscheidende Rolle, obgleich es sich, falls die Salze selbst für die therapeutische Anwendung bestimmt sind, natürlich um pharmazeutisch unbedenkliche Salze han-

deln sollte. Beispiele derartiger Salze sind die Alkali- und Erdalkalimetallsalze, wie das Natrium- oder Calciumsalz, die Aluminiumsalze, die Ammoniumsalze, Salze mit organischen Basen, wie Triäthylamin, Dicyclohexylamin, Dibenzylamin, Morpholin, Pyridin oder N-Äthylpiperidin, und Salze mit basischen Aminosäuren, wie Glycin oder Arginin. Die Salze können aus der freien Carbonsäure der Formel I mittels eines herkömmlichen Salzbildungsprozesses hergestellt werden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen haben ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und können somit als optische Isomeren vorliegen. Die vorliegende Erfindung umfasst nicht nur die einzelnen optischen Isomeren der erfindungsgemässen Verbindungen, sondern auch racemische oder andere Gemische davon. Wenn die erfindungsgemässe Verbindung in Form eines Gemisches von optischen Isomeren erhalten wird, kann dieses Gemisch demgemäss als solches verwendet werden, oder die einzelnen Isomeren können unter Anwendung von Racematspaltungsmethoden, die dem Fachmann wohlbekannt sind, erhalten werden.

Spezifische Beispiele von erfindungsgemässen Verbindungen sind unten aufgeführt:

2-[4-(2-Hydroxycyclohexylidenmethyl)-phenyl]-propionsäure
 2-[4-(2-Hydroxycyclohexylidenmethyl)-phenyl]-propionsäure-methylester
 2-[4-(2-Hydroxycyclohexylidenmethyl)-phenyl]-propionsäure-äthylester
 2-[4-(2-Hydroxycyclohexylidenmethyl)-phenyl]-propionsäure-butylester
 Natrium-2-[4-(2-hydroxycyclohexylidenmethyl)-phenyl]-propionat
 Arginin-2-[4-(2-hydroxycyclohexylidenmethyl)-phenyl]-propionat
 Lysin-2-[4-(2-hydroxycyclohexylidenmethyl)-phenyl]-propionat
 4-(2-Hydroxycyclohexylidenmethyl)-phenylelessigsäure
 2-[4-(2-Hydroxycyclohexylidenmethyl)-phenyl]-propionsäure
 2-[4-(2-Hydroxycyclohexylidenmethyl)-phenyl]-propionsäure-methylester
 2-[4-(2-Hydroxycyclohexylidenmethyl)-phenyl]-propionsäure-äthylester
 2-[4-(2-Hydroxycyclohexylidenmethyl)-phenyl]-propionsäure-propylester
 Natrium-2-[4-(2-hydroxycyclopentylidenmethyl)-phenyl]-propionat
 Arginin-2-[4-(2-hydroxycyclopentylidenmethyl)-phenyl]-propionat
 Lysin-2-[4-(2-hydroxycyclopentylidenmethyl)-phenyl]-propionat
 4-(2-Hydroxycyclopentylidenmethyl)-phenylelessigsäure
 2-[4-(2-Hydroxycycloheptylidenmethyl)-phenyl]-propionsäure
 2-[4-(2-Hydroxycycloheptylidenmethyl)-phenylelessigsäure.

Die Carbonsäuren der Formel I und ihre Ester können durch Reduktion einer Carbonsäure der Formel II oder eines Esters derselben hergestellt werden. In diesem Verfahren können herkömmliche Reduktionsmittel angewandt werden, und die Art des Reduktionsmittels spielt keine entscheidende Rolle, sofern es keine anderen Teile des Moleküls beeinflusst. Bevorzugte Reduktionsmittel sind die Alkalimetallborydride, wie Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid. Die Reaktion wird normalerweise in Gegenwart eines Lösungsmittels ausgeführt, dessen Art keine entscheidende Rolle spielt, sofern es keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion

hat. Geeignete organische Lösungsmittel, die verwendet werden können, sind Äther, die Diäthyläther oder Tetrahydrofuran; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol; und Alkohole, wie Methanol oder Äthanol. Es besteht keine spezielle Beschränkung hinsichtlich der Reaktionstemperatur, obgleich die Reaktion im allgemeinen vorzugsweise bei einer Temperatur ausgeführt wird, die im Bereich von Eiskühlung bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels liegen kann. Die für die Reaktion erforderliche Zeit ist verschieden und hängt hauptsächlich von der Reaktionstemperatur und der Art des verwendeten Reduktionsmittels ab, obgleich ein Zeitraum von 10 Minuten bis 3 Stunden gewöhnlich genügt. Nach Beendigung der Reaktion können die Carbonsäure der Formel I oder ihre Ester in herkömmlicher Weise aus dem Reaktionsgemisch gewonnen werden.

Wenn das gewünschte Endprodukt ein Salz der Carbonsäure der Formel I ist, kann dieses durch herkömmliche Salzbildung aus der freien Säure, die vor, nach oder im Verlaufe des Gewinnungsprozesses ausgeführt werden kann, hergestellt werden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen wurden auf ihre pharmakologische Aktivität geprüft, wobei gefunden wurde, dass sie antiinflammatorische, analgetische und antipyretische Aktivitäten haben. Einzelheiten der pharmakologischen Prüfungen werden im folgenden angegeben.

Prüfung auf antiinflammatorische Wirkung mittels des Carrageen-Ödems

Man liess männliche Wistar-Ratten, die 120 bis 150 g wogen, über Nacht hungern und verabreichte ihnen dann per os eine Testverbindung als wässrige Tragantsuspension. 30 Minuten später wurde durch subcutane Injektion von 0,05 ml einer 1%igen Carrageen-Suspension in das plantare Gewebe einer Hinterpfote jeder Ratte eine Entzündung ausgelöst [Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)]. Die Antiödemwirkung wurde volumetrisch bestimmt durch Berechnung der Wirkung nach der folgenden Gleichung:

$$\text{Wirkung} = (V - V_0) / V_0$$

worin V_0 und V das Pfotenvolumen unmittelbar vor bzw. 3 Stunden nach der Carrageen-Injektion bedeuten. Die Testverbindungen wurden in verschiedenen Dosen verabreicht, und die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle als ID_{50} , d.h. als die Hemmdosis, bei der bei 50% der Versuchstiere eine Hemmung der Wirkung eintritt, wiedergegeben.

Prüfung auf analgetische Wirkung mittels des Schmerzes

Diese Prüfung wurde mittels einer modifizierten Form der Methode nach L.O. Randall und J.J. Selitto, Arch. Int. Pharmacodyn. 11, 409 (1959), die von Winter und Flatake (1957) vorgeschlagen wurde, ausgeführt.

Männlichen Wistar-Imamichi-Ratten, die 4 Wochen alt waren und 60 bis 90 g wogen, wurde 0,1 ml einer 20 gew.%igen Suspension von Bierhefe in die rechte Hinterpfote injiziert. 4 Stunden später wurden die Ratten ausgewählt, die eine Schmerzschwelle von weniger als 10×30 g gegen durch Druck ausgelösten Schmerz hatten. Jeder dieser Ratten wurde eine Testverbindung per os als wässrige Tragantsuspension verabreicht. 1 und 2 Stunden nach der Verabreichung der Testverbindung wurde die Schmerzschwelle ermittelt durch Beobachtung der Schmerzreaktionen (wie Zappeln oder Quieken), wenn die entzündete oder normale Pfote mittels einer Maschine (Ugo-Basile) Druck ausgesetzt wurde. Ein «wirksames» Tier wurde nach der Methode von Blane (1968) definiert als ein Tier, das mindestens die doppelte durchschnittliche Schmerzschwelle der Vergleichstiere zeigte.

Die ED₅₀ wurde nach dem Verfahren von Litchfield und Wilcoxon (1949) berechnet.

Die Resultate sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben, worin die Verbindungen durch die folgenden Buchstaben bezeichnet werden:

A: 2-[4-(2-Hydroxycyclohexylidenmethyl)-phenyl]-propionsäure;

B: Indomethacin;

C: 2-[4-(2-Oxocyclohexylidenmethyl)-phenyl]-propionsäure (bekannt aus der GB-PS Nr. 2 002 762).

Tabelle

Verbindung	Antiinflammatorische Wirkung ID ₅₀	Analgetische Wirkung ED ₅₀
A	0,98	0,35
B	2,2	1,6
C	1,2	0,94

Die oben wiedergegebenen Resultate beweisen, dass die erfindungsgemäße Verbindung wirksamer ist, als sowohl das im Handel erhältliche Indomethacin, als auch die nächstliegende bekannte Verbindung, d.h. die Verbindung, aus der sie durch Reduktion hergestellt wird.

Die erfindungsgemässen Verbindungen werden vorzugsweise im Gemisch mit einem Träger oder Verdünnungsmittel in Form eines herkömmlichen pharmazeutischen Präparates verabreicht, vorzugsweise oral oder rectal. Präparate für die orale Verabreichung können z.B. als Tabletten, Kapseln, Granulate, Pulver oder Sirupe formuliert werden, während Präparate für die rectale Verabreichung in Form von Suppositorien vorliegen können. Die Verbindungen sind auch wirksam, wenn sie topisch aufgebracht werden, z.B. in Form einer Salbe oder einer Creme. Die angewandte Dosierung hängt von dem Zustand, dem Alter und dem Körpergewicht des Patienten ab, aber gewöhnlich dürfte die Dosis für die orale Verabreichung an einen Erwachsenen 30 bis 200 mg pro Tag betragen, die in einer einzigen Dosis oder in unterteilten Dosen verabreicht werden können.

Die folgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen.

Beispiel 1

2-[4-(2-Hydroxycyclohexylidenmethyl)-phenyl]-propionsäure

2 g 2-[4-(2-Oxocyclohexylidenmethyl)-phenyl]-propionsäure (die wie in der GB-PS Nr. 2 002 762 beschrieben hergestellt werden kann) und 0,6 g Natriumcyanoborhydrid wurden in 40 ml Methanol gelöst. Der pH-Wert der Lösung wurde durch Zugabe von 6-normaler Salzsäure unter Eiskühlung auf 3 eingestellt. Das Gemisch wurde dann 1 Stunde lang zum Rückfluss erhitzt, worauf eine gesättigte Natriumchloridlösung zugesetzt wurde und das Gemisch mit Diäthyläther extrahiert wurde. Der Extrakt wurde getrocknet und das Lösungsmittel dann abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Hochgeschwindigkeits-Flüssigkeits-Chromatographie gereinigt, wobei die gewünschte Verbindung in roher Form erhalten wurde. Diese wurde aus einem Gemisch aus Äthylacetat und Hexan im Volumenverhältnis 1:1 umkristallisiert, wobei 350 mg der im Titel genannten Verbindung vom Schmelzpunkt 135 bis 136°C erhalten wurden.

Elementaranalyse für C₁₆H₂₀O₃:

Ber. %: C 73,82; H 7,74

Gef. %: C 73,66; H 7,65

Beispiel 2

2-[4-(2-Hydroxycyclopentylidenmethyl)-phenyl]-propionsäure

123 mg 2-[4-(2-Oxocyclopentylidenmethyl)-phenyl]-propionsäure (die wie in der GB-PS Nr. 2 002 762 beschrieben hergestellt werden kann) und 75 mg Natriumcyanoborhydrid wurden in 5 ml Methanol gelöst. Der pH-Wert der Lösung wurde durch Zugabe von 6-normaler Salzsäure unter Eiskühlung auf 3 eingestellt. Das Gemisch wurde 40 Minuten lang unter Rückfluss gerührt, worauf es mit Eiswasser verdünnt und dann mit Diäthyläther extrahiert wurde. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, worauf das Lösungsmittel abdestilliert wurde, wobei Kristalle erhalten wurden. Diese wurden aus einem Gemisch aus Äthylacetat und Hexan im Volumenverhältnis 1:1 umkristallisiert und ergaben 80 mg der im Titel genannten Verbindung vom Schmelzpunkt 125 bis 132°C.

Elementaranalyse für C₁₅H₁₈O₃:

Ber. %: C 73,14; H 7,37

Gef. %: C 73,01; H 7,40