



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 C 59/68

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

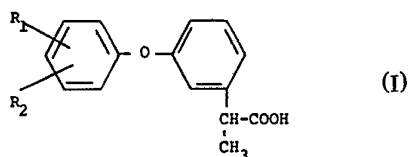
PATENT SCHRIFT A5

642 938

②① Gesuchsnummer: 10583/79 ⑥② Teilgesuch von: 12650/78 ②② Anmeldungsdatum: 29.10.1974 ③① Priorität(en): 29.10.1973 JP 48-120738 29.10.1973 JP 48-120739 16.05.1974 JP 49-53897 ②④ Patent erteilt: 15.05.1984 ④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.05.1984	⑦③ Inhaber: Eisai Co., Ltd., Bunkyo-ku/Tokyo (JP) ⑦② Erfinder: Satoru Tanaka, Higashi-Kurume-shi/Tokyo (JP) Kazunori Hashimoto, Higashi-Kurume-shi/Tokyo (JP) Hideaki Watanabe, Inashiki-gun/Ibaragi Pref. (JP) Keiichi Munakata, Ohmiya-shi/Saitama Pref. (JP) ⑦④ Vertreter: Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich
--	---

⑤④ Verfahren zur Herstellung neuer Derivate der 2-(m-Phenoxyphenyl)-propionsäure.

⑤⑦ Zur Herstellung von Derivaten der 2-(m-Phenoxyphenyl)-propionsäure der Formel

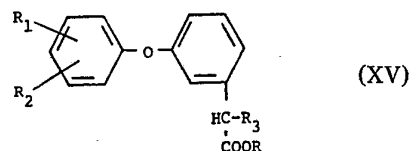


wobei R₃ und R₄ im Anspruch 1 definiert sind.

Diese werden methyliert und anschliessend mit alkalischen Mitteln behandelt, wobei Verbindungen der Formel (I) erhalten werden.

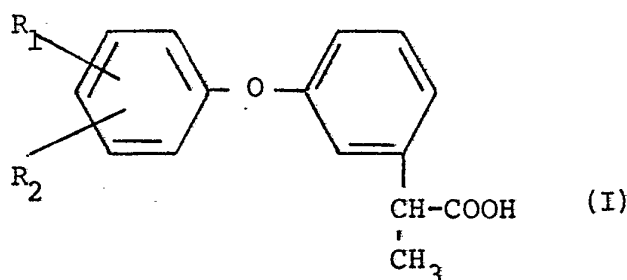
Die neuen Verbindungen finden Anwendungen in antiinflammatorischen oder analgetischen Zusammensetzungen.

mit R₁ und R₂ Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy - wobei R₁ und R₂ nie beide gleichzeitig Wasserstoff sind - und deren pharmakologisch anwendbaren Salzen, wird ausgegangen von Derivaten der 2-(m-Phenoxyphenyl)-essigsäure der Formel (XV)

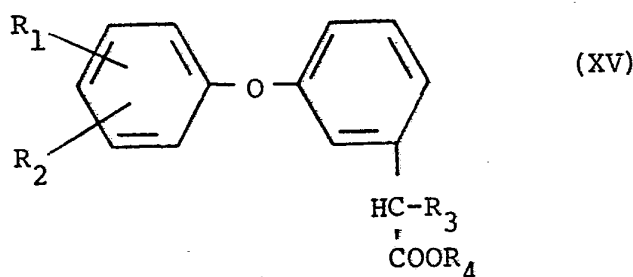


PATENTANSPRÜCHE

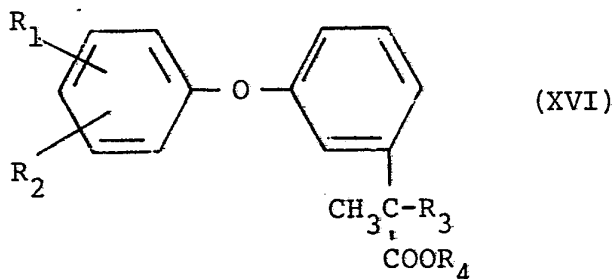
1. Verfahren zur Herstellung von Derivaten der 2-(m-Phenoxyphenyl)-propionsäure der Formel (I)



worin R_1 und R_2 Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, ein niederes Alkyl oder ein niederes Alkoxy bedeuten – wobei jedoch R_1 und R_2 nie beide gleichzeitig Wasserstoff sind – und deren pharmakologisch anwendbaren Salzen, umfassend die Methylierung der Derivate der 2-(m-Phenoxyphenyl)-essigsäure der Formel (XV)

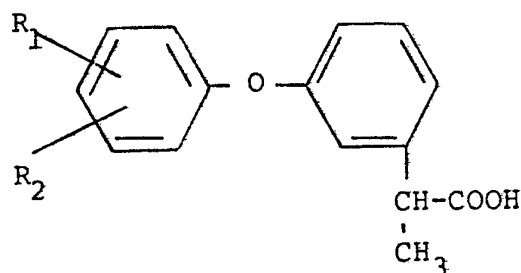


worin R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben, R_3 CN oder COOR_5 ist, und R_4 und R_5 H oder niederes Alkyl bedeuten, mittels eines Methylierungsmittels, um die Derivate der 2-(m-Phenoxyphenyl)-propionsäure der Formel (XVI)



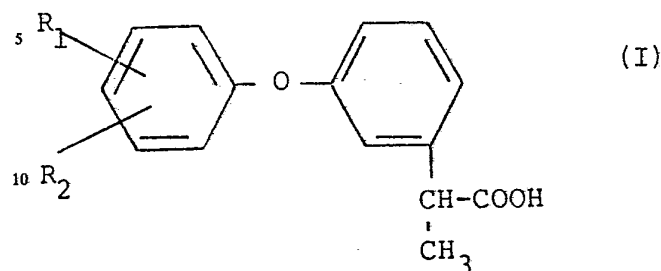
zu bilden, worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, deren Behandlung mit alkalischen Mitteln, um die gewünschte Verbindung zu erhalten, und gegebenenfalls, die Umwandlung der letzteren Verbindung zu deren pharmakologisch anwendbaren Salzen.

2. Derivate der 2-(m-Phenoxyphenyl)-propionsäure der Formel (I)



hergestellt nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1.

Diese Erfindung betrifft ein Herstellungsverfahren für Derivate der 2-(m-Phenoxyphenyl)-propionsäure der Formel (I)



worin R_1 und R_2 H, Halogen, Trifluormethyl, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy sein können, mit der Ausnahme, dass R_1 und R_2 beide H sind.

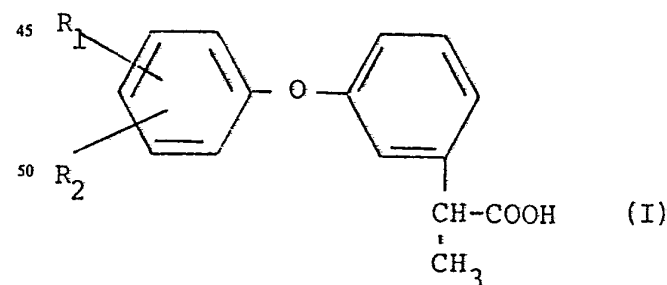
Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen der Formel (I) zeigen sehr gute antiinflammatorische und analgische Eigenschaften und können deshalb als nichtsteroidale antiinflammatorische und analgische Wirkstoffe in Medikamenten gegen artikulare Rheumatismen, Arthritis, Spondylitis, Tendinitis, Brüche, Verdrehungen, postoperative Inflammation, Otitis media, Nasosinusitis, Neuralgien, Lumbago, Rachialgien, Odontalgien und ähnliches verwendet werden.

Andere nichtsteroidale analgische und antiinflammatorische Wirkstoffe sind auch Indole, Pyrazole und Anthranile. Neben diesen Verbindungen sind nun Derivate der Phenylpropionsäure und der Phenylessigsäure untersucht worden.

Tatsächlich besteht zum Beispiel Ibuprofen aus 2,4'-Isobutylphenylpropionsäure. Es wird kommerziell gehandelt als Therapeutikum.

Bis jetzt sind aber als nichtsteroidale analgische und antiinflammatorische Wirkstoffe hauptsächlich Indole und Pyrazole verwendet worden. Ihre Einnahme führt aber zu unerwünschten Nebenerscheinungen wie gastrointestinale Schwierigkeiten, Übelkeit, Ulcerbildung und ähnliche, Kopfweh und Schwindel. Diese Verbindungen sind somit nicht für eine länger andauernde Behandlung geeignet.

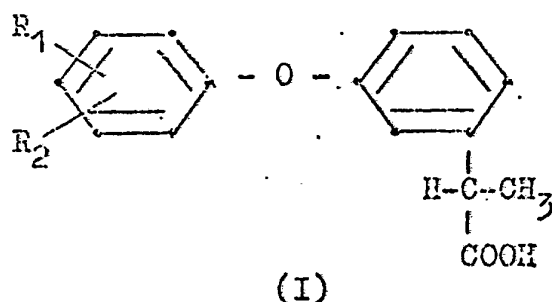
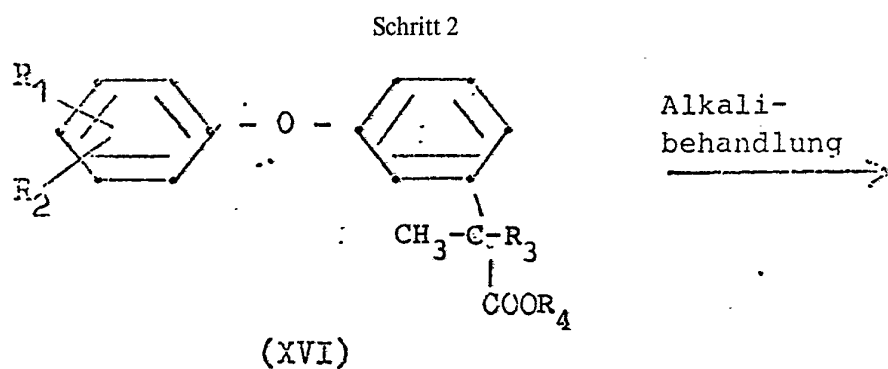
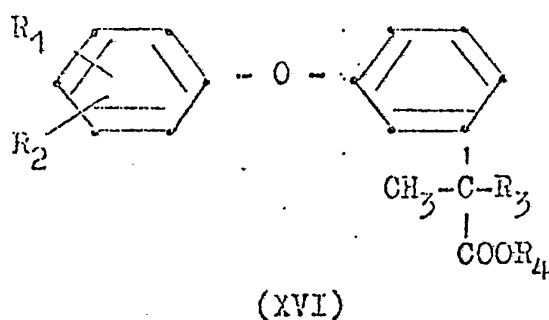
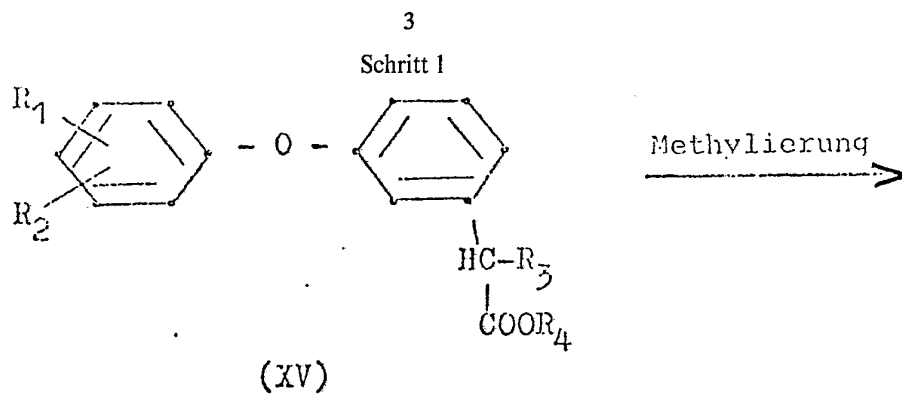
Die Erfinder untersuchten im speziellen die Herstellung einiger Derivate von Phenylalkansäuren. Als Resultat dieser Untersuchung zeigte sich, dass Derivate der 2-(m-Phenoxyphenyl)-propionsäure der Formel (I)



worin R_1 und R_2 H, Halogen, Trifluormethyl, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy sein können, mit der Ausnahme, dass R_1 und R_2 beide H sind, bessere antiinflammatorische Wirkstoffe ergeben als die bis anhin bekannten Verbindungen der Phenylpropionsäure. Verbesserungen zeigen die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen in antiinflammatorischen Wirkungen und erniedrigter Toxizität und somit erhöhter Toleranz.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der Derivate der 2-(m-Phenoxyphenyl)-propionsäure ist im Patentanspruch 1 definiert.

Die Methode gemäss Patentanspruch 1 wird durch das folgende Reaktionsschema dargestellt (Methode C):



In den oben angeführten Formeln stehen R_1 und R_2 für die weiter oben genannten Verbindungen, R_3 ist CN oder $COOR_5$, und R_4 und R_5 sind H oder niedere Alkylgruppen.

Die Reaktion wird ausgeführt, indem m-Phenoxyphenyl Essigsäurederivate der Formel (XV) methyliert werden gemäss dem Schritt 1. Geeignete Methylierungsmittel sind Methyljodid, Dimethylsulfat und ähnliche Verbindungen. Erhalten wir die m-Phenoxyphenylpropionsäure der Formel (XVI). Im Schritt 2 wird die Verbindung der Formel (XVI) mit alkalischen Mitteln wie Alkalicarbonat, Alkalioxyd und ähnliche behandelt, um die Verbindung zu hydrolysieren und decarbonisieren. Erhalten wird dadurch die gesuchte Verbindung der Formel (I).

Es sollte darauf geachtet werden, dass die Methylierung in alkalischem Milieu in Alkohol als Lösungsmittel ausge-

führt wird. Der Alkohol dient dabei als Reaktionsmedium.

Der Schritt 2 wird ausgeführt durch Zugabe von kaustischen Alkaliverbindungen wie kaustische Soda, kaustische Pottasche und ähnliche Verbindungen. Die Schritte 1 und 2 können kontinuierlich ausgeführt werden, ohne Isolation der Zwischenprodukte der Formel (XVI).

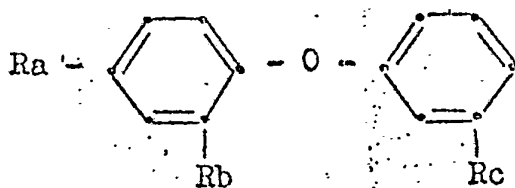
Die Verbindungen der Formel (I), die nach der oben angegebenen Methode hergestellt worden sind, können leicht in ihre pharmakologisch annehmbaren Metallsalze umgewandelt werden.

Pharmakologisch annehmbare Metallsalze sind die Salze von Natrium, Kalium, Magnesium, Kalzium, Aluminium und ähnliche. Speziell das Aluminiumsalz ist gut geeignet, um ein pharmakologisches Produkt mit tiefer gastrointestinaler Störwirkung herzustellen.

Die pharmakologischen Effekte der erfindungsgemässen Derivate der m-Phenoxyphenylpropionsäure werden in den folgenden Experimenten beschrieben:

Die Tabelle 1 gibt die verwendeten Derivate, zusammen mit den bekannten Vergleichsverbindungen (1) und (2) an:

Tabelle 1



Beispiel	Ra	Rb	Rc	Aluminiumsalze
(1)	H	H	CH(CH ₃)COOH	—
(2)	H	H	CH(CH ₃)COO—	[CH(CH ₃)COO] ₂ · Al(OH) · 2H ₂ O
(3)	Cl	H	CH(CH ₃)COOH	—
(4)	Cl	H	CH(CH ₃)COO—	[CH(CH ₃)COO] ₂ · Al(OH) · 2H ₂ O
(5)	H	Cl	CH(CH ₃)COOH	—
(6)	CF ₃	H	CH(CH ₃)COOH	—
(7)	F	H	CH(CH ₃)COO—	[CH(CH ₃)COO] ₂ · Al(OH) · 2H ₂ O

In Tabelle 1 ist das Beispiel (1) unter dem Handelsnamen «Fenoprofen» als antiinflammatorisches Medikament erhältlich. Beschrieben ist es in Fed. Proc. Vol 30, 563 (1971).

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen werden ebenso mit 2,4'-Isobutylphenylpropionsäure (Handelsname «Ibuprofen») verglichen. Diese Verbindung wird als antiinflammatorischer Wirkstoff häufig verwendet. Sie stellt ebenfalls ein Derivat der Propionsäure dar.

Experiment A

Inhibitorische Wirkung auf Carrageenin-induziertes Ödem in Ratten

An 5 männlichen Ratten der Wistar-Art mit Körpergewicht um 150 g wurden mittels Carrageenin Ödeme induziert. Die Testtiere hatten vorgängig 16–17 Std. lang gefastet. Die inhibitorische Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen wurde nach der Pfoten-Ödem-Methode gemäss Winter C.A. et al.; Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544 (1962) getestet.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen wurden in wässrigen Lösungen von Gummiarabicum suspendiert und den Ratten 1 Std. vor der Carrageenin-Injektion oral eingegeben.

Drei Stunden nach der Carrageenin-Spritze wurde das Volumen der Hinterpfoten der Ratten gemessen. Die Resultate sind in Tabelle 2 weiter unten zusammengestellt.

Wie aus den Daten der Tabelle 2 ersichtlich ist, inhibiert die erfindungsgemässe Verbindung das Ödem um 40 bis 50%, wenn 40–50 mg/kg Lebendgewicht der Verbindung oral verabreicht wurde.

Experiment B

Inhibitorische Wirkung auf Kaolin-induziertes Ödem in Ratten

Im gleichen Vorgehen wie unter Experiment A wurde die inhibitorische Wirkung der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindung auf Kaolin-induzierte Ödeme in Ratten untersucht. Die Resultate sind in Tabelle 3 weiter unten zusammengestellt.

Wie aus den Daten der Tabelle 3 ersichtlich ist, inhibiert die erfindungsgemäss erhältliche Verbindung das Ödem um 40–50%, wenn 40–50 mg/kg Lebendgewicht der Verbindung

oral verabreicht wird. Im Gegensatz dazu inhibiert Ibuprofen in der gleichen Dosierung nur zu etwa 15%.

Experiment C

Inhibitorische Wirkung auf Dextran-induziertes Ödem in Ratten

Im gleichen Vorgehen wie unter Experiment A wurde die inhibitorische Wirkung der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen auf Dextran-induzierte Ödeme in Ratten getestet. Die Resultate sind in Tabelle 4 weiter unten zusammengestellt.

Experiment D

Inhibitorische Wirkung auf anti-rat-rabbit Serum (ARRS)-induziertes Ödem in Ratten

Im gleichen Vorgehen wie unter Experiment A wurde die inhibitorische Wirkung der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen auf ARRS-induzierte Ödeme in Ratten getestet. Die Resultate sind in Tabelle 5 weiter unten zusammengestellt.

Experiment E

Inhibitorische Wirkung auf Adjuvant-Arthritis in Ratten

14 Tage nach Einspritzung von Adjuvant, welches unter anderem Mycobacterium tuberculosis enthielt, wurden 40 mg/kg Lebendgewicht Ibuprofen und die oben genannte erfindungsgemäss erhältliche Verbindung (5) aus Tabelle 1 oral 9 Tage lang eingegeben. Der Zustand der Entzündung und die Volumina der rechten und der linken Pfoten der Ratten wurden bestimmt.

Die Resultate sind in Tabelle 6 weiter unten zusammengestellt.

Aus den genannten Resultaten ist ersichtlich, dass die inhibitorische Wirkung der Verbindung (5) signifikant ist.

Experiment F

Inhibitorische Wirkung auf durch Formalin getränkte Filterpapierpellets induzierte Granuloma in Ratten

Die entsprechenden Resultate sind in Tabelle 7 weiter unten zusammengestellt.

Wie die Resultate zeigen, ergibt die Verbindung (5) bei 8 und 40 mg/kg Lebendgewicht und Tag während 6 Tagen eine signifikante inhibitorische Wirkung. Ibuprofen war völlig ohne Wirkung.

Experiment G

Beobachtungen betreffend gastrischer Reizwirkung

Die gastrische Reizwirkung (Unverträglichkeit) wurde durch makroskopische Betrachtung der aufgeschnittenen Mägen der oben verwendeten Ratten untersucht. Der Zustand der Mägen wurde mit den Noten 0 bis 10 beurteilt, wobei 0 Normalzustand (nicht angegriffen), 10 starke Blutungen und Erosion und die dazwischenliegenden Noten die entsprechenden dazwischenliegenden Zustände bedeuten.

Die Resultate sind in Tabelle 8 zusammengestellt:

Tabelle 8

Verbindung	Dosierung mg/kg Lebendgewicht	Zustand
Aspirin	100	10
Verbindung (1)	50	3
Verbindung (2)	50	3
Verbindung (5)	50	2

Aus den oben angeführten Experimenten A bis G folgt:

i) Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen zeigen eine sehr gute inhibitorische Wirkung auf induzierte Ödeme. Diese Wirkung ist gleich oder besser verglichen mit derjenigen von Fenoprofen und Ibuprofen. Speziell wirksam erwies sich die 2-[m-(o-Chlorophenoxy)phenyl]propionsäure.

Die inhibitorische Wirkung auf Adjuvant-Arthritis und auf Verbreitung von Granuloma ist signifikant höher als diejenige von Ibuprofen.

ii) Die gastrische Reizwirkung bei oraler Verabreichung bei Ratten der erfindungsgemässen Verbindung ist klein.

Experiment H

Die Toxizität der erfindungsgemäss erhältlichen Derivate der Phenyl-Propionsäure und diejenige anderer bekannter antiinflammatorischer Wirkstoffe wurde an Mäusen getestet. Die entsprechenden Resultate sind in Tabelle 9 weiter unten zusammengestellt.

Aus den Daten in Tabelle 9 ist ersichtlich, dass die akute Toxizität der erfindungsgemäss erhältlichen Derivate der Phenoxypheylpropionsäure ungefähr gleich derjenigen von Ibuprofen ist. Die Sicherheit der Dosierung ist somit höher als diejenige von Indomethacin, Phenylbutazon und ähnlicher Verbindungen.

Die folgenden Experimente zeigen die analgesische und antipyretische Wirksamkeit der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen.

Experiment I

Männlichen Ratten der Wistar-Art von 300–350 g Körpergewicht wurde subcutan eine wässrige Suspension von Hefe eingespritzt, um Pyrexie zu verursachen.

Vier Stunden später wurden die Verbindungen aus Tabelle 1 oral in Form einer Suspension in einer 5%igen Gummiarabicum-Lösung eingegeben. Die Rektaltemperatur der Ratten wurde periodisch mittels eines Thermistors der Firma Japan Kodon K. K. gemessen. Als Vergleichsversuch wurde auch nur 5%ige Gummiarabicum-Lösung eingegeben.

Die Resultate sind in Tabelle 10 weiter unten zusammengestellt.

Aus den Daten der Tabelle 10 ist ersichtlich, dass die erfindungsgemäss erhältliche Verbindung (5) eine antipyretische Wirkung schon bei 1,25 mg/kg Lebendgewicht zeigt, bei 5 mg/kg Lebendgewicht zeigt sich eine signifikante Wirkung eine Stunde nach der Verabreichung und bei 20 mg/kg Le-

bendgewicht wurde die maximale antipyretische Wirkung erzielt. Bei höheren Eingaben (80 und 160 mg/kg Lebendgewicht) sank die Körpertemperatur nicht unter die Normaltemperatur.

5 Fenoprofen und Ibuprofen zeigten antipyretische Wirkungen bei Dosen über 5 mg/kg Lebendgewicht; die maximale Wirkung ergab sich bei 20 mg/kg Lebendgewicht.

Mit Aspirin wurde eine signifikante antipyretische Wirkung bei 80 und 320 mg/kg Lebendgewicht beobachtet; bei 10 der Verabreichung von 320 mg/kg Lebendgewicht sank die Körpertemperatur gefährlich unter die normale Körpertemperatur.

Die Resultate dieser Beobachtungen sind in Tabelle 10 weiter unten zusammengestellt.

15 Aus den Daten der Tabelle 10 ist ersichtlich, dass die erfindungsgemässen Verbindungen eine ausgezeichnete antipyretische Wirksamkeit haben, die etwa 10 bis 10mal stärker als diejenige von Aspirin ist; es ist vergleichbar mit derjenigen von Fenoprofen und Ibuprofen.

Experiment J

Analgesische Wirkung der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen im Vergleich mit bekannten Verbindungen

Die analgesische Wirkung der Verbindungen wurde 25 durch Messung der Verzögerung von Krümmungssyndromen an Mäusen bestimmt. Männlichen Mäusen der dd-Art mit Körpergewicht von 17–20 g, die 18 Std. gefastet hatten, wurden 0,1 ml pro 10 g Körpergewicht 0,7%ige Essigsäure intraperitoneal injiziert.

30 Die zu prüfende Substanz wurde in Form einer Suspension in 5%iger wässriger Lösung von Gummiarabicum eingegeben. Eine Stunde nach der Eingabe wurde die Verzögerung des Krümmungssyndroms gemessen.

In einem andern Experiment wurde die Wirkung der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen zusammen mit 35 Codeinphosphat der Dosierung 10–20 mg/kg Lebendgewicht getestet.

Die Resultate sind in Tabelle 11 weiter unten zusammengestellt.

40 Aus den Daten der Tabelle 11 ist ersichtlich, dass

a) Signifikanter Antagonismus wird erreicht bei Dosierungen von mehr als 20 mg/kg Lebendgewicht für die Verbindung (5) und für Fenoprofen. Bei Ibuprofen liegt diese Grenze bei 80 mg/kg Lebendgewicht und bei Aspirin bei 45 160 mg/kg Lebendgewicht.

b) Bei der kombinierten Eingabe der Verbindungen und Codeinphosphat, das letztere in Mengen von 10 und 20 mg/kg Lebendgewicht, wird eine verstärkte analgesische Wirkung beobachtet. Speziell bei Dosierungen von 10–80 mg/kg 50 Lebendgewicht der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindung (5) mit dem Codeinphosphat wird eine Verzögerung des Krümmungssyndroms in Abhängigkeit der Menge in der Dosierung beobachtet. Die Wirksamkeit ist ungefähr gleich derjenigen von Fenoprofen und Ibuprofen, sie ist jedoch viel 55 stärker als diejenige von Aspirin.

Aus den Daten der Tabelle 11 folgt allgemein, dass die erfindungsgemäss erhältliche Verbindung (5) eine hohe analgesische Wirkung aufweist und dieselbe Wirkung von Codeinphosphat verstärkt. Dieser Effekt wird in ungefähr gleicher 60 Stärke auch bei Fenoprofen beobachtet, bei Ibuprofen ist er ein wenig schwächer.

Zusammenfassend lassen sich die verschiedenen pharmakologischen Eigenschaften der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen wie folgt angeben:

65 a) Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen zeigen gute antiinflammatorische Wirkungen. In verschiedenen Anwendungen sind diese Wirkungen höher als die der bekannten Substanzen Fenoprofen und Ibuprofen.

b) Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen zeigen analgetische und antipyretische Wirkungen, die denjenigen von Fenoprofen und Ibuprofen vergleichbar sind.

c) Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen zeigen eine relative tiefe Toxizität, verglichen mit Fenoprofen und Ibuprofen. Verglichen mit andern, heute weit verbreiteten Therapeutika, sind sie sogar viel sicherer. Speziell hervorzuheben ist die tiefe gastrische Reizwirkung der erfindungsgemässen Verbindungen.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen können somit zur Behandlung von verschiedenen inflammatorischen Krankheiten wie Rheumatismen, Arthritis, Spondylitis, Tendinitis, Brüche, Biegungen, postoperative Entzündungen, Otitis media, Nasosinusitis, Neuralgien, Lumbago, Rachialgien, Odontalgien und ähnliche Erscheinungen verwendet werden.

Wichtig ist dabei, dass die Verbindungen auch bei Tininitus aurium, Gehörschwächen und gastrointestinaler Schwierigkeiten verabreicht werden können, wegen ihrer guten Verträglichkeit. Die Verbindungen können somit vor allem als schwächere antiinflammatorische Wirkstoffe zur lang andauernden Behandlung von Patienten, die die herkömmlichen Medikamente auf die Dauer nicht ertragen, verwendet werden.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen können den Patienten oral in der Dosierung von ca. 600–1200 mg/Tag eingegeben werden.

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung:

Beispiel 1

Synthese der 2-[m-(p-Chlorphenoxy)phenyl]propionsäure

13 g 3-(p-Chlorphenoxy)phenyllessigsäure mit einem Schmelzpunkt von 46,5–47,5 °C werden bei Anwesenheit von metallischem Natrium mit 50 ml eines Kohlensäure-äthylesters reagiert zu 2-[m-(p-Chlorphenoxy)phenyl]malonsäureäthylester.

Der Malonsäureäthylester wird in 50 ml äthanolischer Lösung von 1,2 g metallischem Natrium gelöst. Zur resultierenden Lösung werden bei Raumtemperatur unter Rühren 14 g Methyljodid gegeben. Die Lösung wird 1 Std. lang gerührt und darauf 3 Std. lang rückflusiert. Zur entstandenen Reaktionslösung werden 30 ml wässrige 5n-kaustische Sodaaflösung und 20 ml Wasser gegeben. Die neue Mischung wird wiederum 3 Std. rückflusiert und darauf unter reduziertem Druck eingedampft. Zum Rückstand wird Wasser gegeben, und dieser wird darauf mit Salzsäure angesäuert. Die Lösung wird darauf 3mal mit Äther extrahiert. Die gesammelten Ätherextrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Entfernung des Äthers destilliert. Der so erhaltene Rückstand wird unter reduziertem Druck destilliert. Es wird eine Fraktion von 9,4 g des gesuchten Produkts mit einem Siedepunkt von 192–194 °C bei 0,8 mmHg Druck erhalten.

Das Produkt ist ein farbloses, viskoses Öl.

Die Elementaranalyse für $C_{15}H_{13}ClO_3$ ergibt:

Berechnet: C 65,10 H 4,74%

Gefunden: C 65,40 H 4,65%

Die so erhaltene Verbindung wird in 50 ml Isopropanol gelöst. Nachdem zu dieser Lösung unter Rühren 50 ml einer Lösung, die 2,5 g Aluminiumisopropoxyd in Isopropanol

enthält, gegeben wurde, wird die Mischung 1 Std. lang erwärmt. Dabei scheidet sich eine weisse, pulverige Substanz aus, die durch Filtration abgetrennt wird. Der Rückstand wird mit Isopropanol gereinigt und getrocknet. Es ergaben sich 9,7 g eines Pulvers mit einem Schmelzpunkt über 300 °C. Es wird angenommen, dass die Formel des Produktes $(C_{15}H_{13}ClO_3)_2 \cdot Al(OH) \cdot 3H_2O$ ist.

Die Elementaranalyse für $C_{30}H_{27}Cl_2O_7 \cdot Al \cdot 3H_2O$ ergibt:

Berechnet: C 55,48 H 4,81%

Gefunden: C 55,52 H 4,52%

Beispiel 2

Synthese der 2-[m-(o-Chlorphenoxy)phenyl]propionsäure 2-Cyano- α -[m-(o-Chlorphenoxy)phenyl]essigsäure-

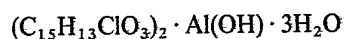
äthylester mit einem Siedepunkt von 182–194 °C bei Unterdruck, welches durch Reaktion von 12 g 3-(o-Chlorphenoxy)-phenylacetonitril mit einem Siedepunkt von 158–167 °C bei 0,9 mmHg und 5,4 g Chlorcarbonsäureäthylester bei Anwesenheit von metallischem Natrium erhalten wurde, wird in 70 ml einer Äthanollösung, die 1,2 g metallisches Natrium enthält, gelöst. Zu dieser Lösung werden bei Raumtemperatur unter Rühren 12 g Methyljodid gegeben. Nach Rühren dieser Mischung während 1 Std. wird sie 4 Std. lang rückflusiert. Die Reaktionsmischung wird hierauf durch Verdampfung eingedickt. Darauf wird Wasser zum Rückstand gegeben und derselbe 3mal mit Äther extrahiert. Die zusammengefassten Ätherextrakte werden gewaschen, getrocknet und der Äther wird mittels Destillation entfernt. Es verbleibt ein gelblicher, öliger Rückstand. Zu diesem Rückstand werden 80 ml einer Äthanollösung gegeben, die 6 g kaustisches Alkali enthält. Die resultierende Mischung wird 5 Std. lang rückflusiert. Nach Zugabe von 15 ml einer 50%igen wässrigen kaustischen Potasche-Lösung wird die Reaktionsmischung nochmals 5 Std. lang rückflusiert und darauf konzentriert. Dem Konzentrat wird Wasser zugegeben, und die Mischung wird durch Zugabe von Salzsäure sauer gemacht. Darauf wird mit Äther extrahiert. Das Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter reduziertem Druck destilliert. Es wird eine Fraktion mit einem Siedepunkt von 175–185 °C bei 0,5 mmHg als dem gesuchten Produkt erhalten. Die Ausbeute beträgt 14,5 g.

Die Elementaranalyse für $C_{15}H_{13}ClO_3$ ergibt:

Berechnet: C 65,10 H 4,74%

Gefunden: C 65,45 H 4,69%

Die resultierende Verbindung wird gemäss dem Verfahren von Beispiel 1 in das entsprechende Aluminiumsalz umgesetzt. Das Produkt weist einen Schmelzpunkt von über 300 °C auf. Es wird angenommen, dass die entsprechende Formel



ist.

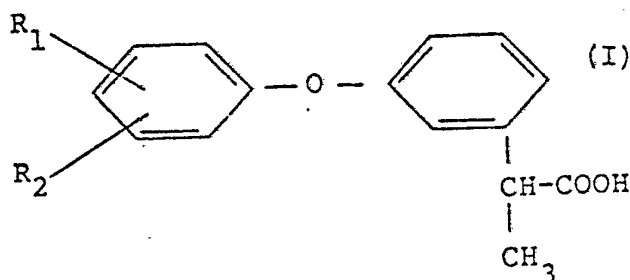
Die Elementaranalyse für $C_{30}H_{27}Cl_2O_7 \cdot Al \cdot 3H_2O$ ergibt:

Berechnet: C 55,48 H 4,81%

Gefunden: C 55,64 H 4,91%

Die Produkte der weiteren Beispiele 3–6 wurden durch das Verfahren des Beispiels 2 erhalten. Ihre Elementaranalysen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle



Bei- spiel	R ₁	R ₂	Chemische Formel Siedepunkt (°C/mmHg)	Elementaranalyse Berechnet (%) Gefunden (%)		Aluminiumsalz Zusammensetzung Schmelzpunkt	Elementaranalyse Berechnet (%) Gefunden (%)	
				C	H		C	H
3	p-CH ₃	H	$\frac{C_{16}H_{16}O_3}{(182,5^\circ-184^\circ/0,6)}$	74,98 75,12	6,29 6,14	$\frac{(C_{16}H_{16}O_3)_2 \cdot Al(OH) \cdot 2H_2O}{(\text{über } 300^\circ C)}$	65,07 64,80	5,97 5,65
4	p-CF ₃	H	$\frac{C_{16}H_{13}F_3O_3}{(126^\circ-128^\circ/0,9)}$	61,93 62,08	4,22 4,10			
5	p-OCH ₃	H	$\frac{C_{16}H_{16}O_4}{(194^\circ-197^\circ/0,75)}$	70,57 70,66	5,92 5,83			
6	p-Cl	-OCH ₃	$\frac{C_{16}H_{15}ClO_3}{(183^\circ-185^\circ/1)}$	66,10 65,91	5,20 4,95	$\frac{(C_{16}H_{15}ClO_3)_2 \cdot Al(OH) \cdot 3H_2O}{(\text{über } 300^\circ C)}$	59,08 59,08	4,96 4,86

Beispiel 7

Herstellung des Calciumsalzes der 2-[m-(p-Chlorphenoxy)-phenyl]propionsäure

21 g der rohen 2-[m-(p-Chlorphenoxy)phenyl]-propionsäure, die im Beispiel 1 erhalten worden ist, werden in 300 ml Äthanol gelöst. Zur resultierenden Lösung werden 3 g kausische Soda, die in 30 ml Wasser gelöst ist, gegeben. Die Mischung wird hierauf unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus 15 ml Äthylacetat rekristallisiert. Man erhält 21 g des entsprechenden Natriumsalzes mit einem Schmelzpunkt von 62–64 °C.

Das Salz wird in 200 ml Wasser gelöst. Dazu werden 6 g Calciumchlorid, die in 30 ml Wasser gelöst sind, gegeben. Es scheidet sich ein weisser Niederschlag aus, der durch Filtration abgetrennt wird. Dieser wird nochmals aus 60%igem Äthanol rekristallisiert. Als Schlussprodukt werden 16 g einer weissen, kristallinen Substanz erhalten, die einen Schmelzpunkt von 145–148 °C hat. Die Elementaranalyse für $(C_{15}H_{12}O_3Cl)_2Ca \cdot 3/2H_2O$ ergibt.

Berechnet: C 58,25 H 4,73%
Gefunden: C 57,90 H 4,53%

Tabelle 2

Inhibitorische Wirkung auf Carrageenin-induzierte Ödeme in Ratten

Eingegebene Verbindung (≡ Bei- spiels-Nr.)	Orale Dosis mg/kg Lebend- gewicht	Ödemdicke	% Inhibition
Leerversuch		0,542 ± 0,018	
(1)	2,0	0,417 ± 0,032	23
	10,0	0,323 ± 0,075	40
	50,0	0,300 ± 0,045	44
(2)	1,6	0,478 ± 0,069	12
	8,0	0,373 ± 0,039	31
	10,0	0,352 ± 0,063	35
(3)	3,2	0,430 ± 0,068	20
	16,0	0,364 ± 0,054	33
	80,0	0,334 ± 0,055	38
(4)	1,6	0,544 ± 0,048	—
	8,0	0,477 ± 0,049	12
	40,0	0,293 ± 0,056	46
(5)	1,6	0,371 ± 0,070	31
	8,0	0,305 ± 0,044	43
	40,0	0,250 ± 0,049	53
(6)	2,0	0,434 ± 0,114	20
	10,0	0,412 ± 0,113	24
	50,0	0,203 ± 0,048	63

Tabelle 3
Inhibitorische Wirkung auf Kaolin-induzierte Ödeme in Ratten

Eingegebene Verbindung (= Beispiels-Nr.)	Orale Dosis mg/kg Lebendgewicht	Nach 3 Stunden		Nach 5 Stunden		Nach 7 Stunden	
		Ödemdichte	% I.*	Ödemdichte	% I.*	Ödemdichte	% I.*
Leerversuch	—	0,420 ± 0,016	—	0,564 ± 0,028	—	0,607 ± 0,037	—
Ibuprofen	8	0,313 ± 0,093	25	0,450 ± 0,075	20	0,571 ± 0,046	6
	40	0,267 ± 0,055	36	0,401 ± 0,068	29	0,514 ± 0,105	15
(1)	10	0,313 ± 0,016	25	0,406 ± 0,019	28	0,560 ± 0,017	8
	50	0,245 ± 0,050	42	0,272 ± 0,053	52	0,356 ± 0,065	41
(2)	8	0,418 ± 0,040	—	0,499 ± 0,048	11	0,612 ± 0,067	—
	40	0,212 ± 0,023	49	0,292 ± 0,031	48	0,406 ± 0,057	33
(3)	16	0,418 ± 0,024	—	0,491 ± 0,021	13	0,524 ± 0,037	14
	80	0,297 ± 0,085	29	0,340 ± 0,107	40	0,442 ± 0,119	27
(4)	8	0,369 ± 0,048	12	0,519 ± 0,035	8	0,625 ± 0,040	—3
	40	0,271 ± 0,075	35	0,333 ± 0,073	41	0,396 ± 0,072	35
(5)	8	0,334 ± 0,069	20	0,442 ± 0,045	21	0,563 ± 0,060	7
	40	0,201 ± 0,021	52	0,245 ± 0,017	57	0,294 ± 0,035	51
(6)	10	0,308 ± 0,025	27	0,384 ± 0,025	32	0,515 ± 0,041	15
	50	0,215 ± 0,024	49	0,280 ± 0,021	50	0,365 ± 0,025	40

* % I.: % der Inhibition

Tabelle 4
Inhibitorische Wirkung auf Dextran-induzierte Ödeme in Ratten

Eingegebene Verbindung (= Beispiels-Nr.)	Orale Dosis mg/kg Lebendgewicht	Nach 2 Stunden		Nach 3 Stunden	
		Ödemdichte	% I.*	Ödemdichte	% I.*
Leerversuch	—	0,838 ± 0,066	—	0,753 ± 0,049	—
Ibuprofen	8	0,791 ± 0,038	5	0,683 ± 0,024	9
	40	0,760 ± 0,075	9	0,705 ± 0,056	6
(1)	10	0,771 ± 0,022	8	0,710 ± 0,036	5
	50	0,751 ± 0,060	10	0,631 ± 0,025	16
(2)	8	0,795 ± 0,031	5	0,749 ± 0,026	1
	40	0,846 ± 0,013	1	0,773 ± 0,027	—3
(3)	16	0,782 ± 0,062	6	0,713 ± 0,036	5
	80	0,776 ± 0,022	7	0,723 ± 0,027	4
(4)	8	0,753 ± 0,052	10	0,780 ± 0,033	10
	40	0,780 ± 0,033	6	0,692 ± 0,048	8
(5)	8	0,830 ± 0,052	1	0,746 ± 0,026	1
	40	0,742 ± 0,037	11	0,689 ± 0,035	8
(6)	10	0,818 ± 0,047	2	0,765 ± 0,043	1
	50	0,754 ± 0,051	10	0,637 ± 0,022	15

* % I.: % Inhibition

Tabelle 5
Inhibitorische Wirkung auf ARRS-induzierte Ödeme in Ratten

Eingegebene Verbindung (= Beispiels-Nr.)	Orale Dosis mg/kg Lebendgewicht	Nach 2 Stunden		Nach 3 Stunden	
		Ödemdichte	% I.*	Ödemdichte	% I.*
Leerversuch	—	0,687 ± 0,017	—	0,716 ± 0,19	—
Ibuprofen	8	0,615 ± 0,062	10	0,627 ± 0,049	12
	40	0,608 ± 0,047	10	0,520 ± 0,026	27
(1)	10	0,593 ± 0,053	13	0,620 ± 0,053	15
	50	0,620 ± 0,053	9	0,566 ± 0,036	21
(2)	8	0,634 ± 0,048	7	0,599 ± 0,040	16
	40	0,553 ± 0,038	19	0,531 ± 0,026	26
(3)	16	0,613 ± 0,054	10	0,599 ± 0,065	16
	80	0,672 ± 0,036	1	0,634 ± 0,016	11
(4)	8	0,649 ± 0,032	5	0,621 ± 0,058	13
	40	0,563 ± 0,016	17	0,535 ± 0,027	25
(5)	8	0,631 ± 0,040	7	0,637 ± 0,074	11
	40	0,610 ± 0,067	10	0,575 ± 0,074	19
(6)	10	0,659 ± 0,046	3	0,652 ± 0,053	9
	50	0,592 ± 0,033	13	0,592 ± 0,032	17

* % I.: % Inhibition

Tabelle 6
Inhibitorische Wirkung der Verbindung gemäss Beispiel 5 aus Tabelle 1
und Ibuprofen auf Adjuvant-induzierte Arthritis in Ratten

Eingegebene Verbindung (= Beispiels-Nr.)	Anfangszustand Beurteilung		Pfortenvolumen L/R	Endzustand Beurteilung		Pfortenvolumen L/R
	Total	Durchschnitt		Total	Durchschnitt	
	L/R	L/R		L/R	L/R	
Leerversuch	11/8	2,2/3,6	43/72	13/19	2,6/3,8	55/80
Ibuprofen	9/19	1,8/3,8	37/75	11/19	2,2/3,8	52/79
(5)	9/18	1,8/3,6	39/73	9/16	1,8/3,2	45/66

Tägliche Dosierung: 40 mg/kg Lebendgewicht
R: rechter Pforten
L: linker Pforten

Tabelle 7
Vergleichende Untersuchung zwischen den
erfindungsgemässen Verbindungen und Ibuprofen durch die
Formalin-Filterpapierpellet-Methode*

Eingegebene Verbindung (= Bei- spiels-Nr.)	Tägliche Dosierung (mg/kg Lebend- gewicht)	Granuloma- Nassgewicht (mg)	Adrenal (mg)	Thymus (mg)
Leerversuch	—	131 ± 18	41,0	553
Ibuprofen	8	unwirksam	39,2	631
	40	unwirksam	34,3	471
(1)	10	114 ± 15	37,2	588
	50	114 ± 19	43,4	502
(5)	8	68 ± 4	44,6	545
	40	89 ± 4	43,8	522

* Tanaka, A., T. Miyake and T. Mineshita;
Acta Endore (Koebehnavn) Suppl. 51, 767 (1960)

Tabelle 9
Toxizität

Eingegebene Verbindung	Via	LD50 in mg/kg Lebendgewicht (95% C.L.)
Ibuprofen	oral } ♂	1350 (1080–1638)
Fenoprofen		1400 (1129–1736)
Verbindung (5)		1120 (875–1434)
Indomethacin	♂	37,5 (27–53)
Phenylbutazone	♀	760 (655–882)
Aspirin	♀	1600 (1185–2160)
Ibuprofen	oral	1600 : af 24 H
	♂	1025 : af 72 H

Die Untersuchung der akuten Toxizität wurde an männlichen dd-Mäusen von 18 bis 20 g Körpergewicht ausgeführt. Mindestens 6 Dosen jeder Verbindung wurden untersucht.

Die kennzeichnende LD 50 wurde nach der Methode von Litchfield & Wilcoxon anhand der Mortalität über 5 Tage berechnet.

55

Tabelle 10
Antipyretische Aktivität auf mit Hefe behandelten Ratten

Eingegebene Verbindung (= Beispiels-Nr.)	Dosis mg/kg Lebendgewicht	Anzahl Ratten	Änderung der Rektaltemperatur		
			1 Stunde	3 Stunden	5 Stunden
Leerversuch	In 5% G.A.	22	+0,29 ± 0,05	+0,20 ± 0,09	+0,34 ± 0,08
Verbindung (5)	1,25	4	+0,25 ± 0,09	+0,03 ± 0,21	+0,13 ± 0,15
	5	4	–0,15 ± 0,13	–0,30 ± 0,17	–0,25 ± 0,16
	20	4	–0,53 ± 0,10	–0,90 ± 0,10	–0,70 ± 0,27
	80	4	–0,55 ± 0,13	–0,83 ± 0,09	–0,65 ± 0,16
	160	4	–0,48 ± 0,14	–0,90 ± 0,17	–1,03 ± 0,19

Tabelle 10 (Fortsetzung)
Antipyretische Aktivität auf mit Hefe behandelten Ratten

Eingegebene Verbindung (= Beispiels-Nr.)	Dosis mg/kg Lebendgewicht	Anzahl Ratten	Änderung der Rektaltemperatur		
			1 Stunde	3 Stunden	5 Stunden
Fenoprofen (1)	1,25	4	$+0,18 \pm 0,09$	$+0,03 \pm 0,22$	$+0,05 \pm 0,17$
	5	4	$-0,33 \pm 0,14$	$-0,48 \pm 0,11$	$-0,65 \pm 0,19$
	20	4	$-0,48 \pm 0,22$	$-0,85 \pm 0,28$	$-0,68 \pm 0,35$
	80	4	$-0,80 \pm 0,17$	$-1,00 \pm 0,04$	$-1,15 \pm 0,11$
	160	4	$-0,50 \pm 0,11$	$-0,90 \pm 0,14$	$-0,88 \pm 0,12$
Ibuprofen	1,25	4	$+0,03 \pm 0,05$	$+0,05 \pm 0,12$	$-0,18 \pm 0,12$
	5	4	$-0,75 \pm 0,09$	$-0,80 \pm 0,21$	$-0,20 \pm 0,33$
	20	4	$-0,65 \pm 0,18$	$-0,93 \pm 0,13$	$-0,95 \pm 0,15$
	80	4	$-0,70 \pm 0,25$	$-1,03 \pm 0,19$	$-0,90 \pm 0,22$
	160	4	$-0,70 \pm 0,08$	$-0,95 \pm 0,28$	$-1,03 \pm 0,29$
Aspirin	80	4	$-0,18 \pm 0,10$	$-0,25 \pm 0,18$	$-0,20 \pm 0,12$
	160	4	$-0,48 \pm 0,23$	$-1,05 \pm 0,18$	$-0,95 \pm 0,18$
	320	4	$-0,75 \pm 0,10$	$-1,68 \pm 0,28$	$-1,30 \pm 0,29$

5% G.A.: 5% Gummi Arabicum

Tabelle 11
Analgesische Wirksamkeit der erfindungsgemässen Verbindungen in Mäusen
Beginn des Beugungssyndroms nach intraperitonealer Injizierung von 7% Essigsäure [Minuten]

Eingegebene Verbindung (= Beispiels-Nr.)	Dosis mg/kg Lebendgewicht	Verbindung allein	Kombiniert mit Codeinphosphat	
			10 mg/kg LG	20 mg/kg LG
Leerversuch Verbindung (5)	5% G.A.	$4,5 \pm 0,4$ (72)	$4,8 \pm 0,5$ (24)	$5,7 \pm 0,6$ (24)
	10	$5,2 \pm 1,2$ (8)	$6,7 \pm 1,3$ (8)	$6,9 \pm 0,7$ (8)
	20	$6,6 \pm 1,6$ (8)	$6,9 \pm 1,3$ (8)	$8,6 \pm 0,6$ (8)
	40	$5,8 \pm 0,4$ (8)	$7,1 \pm 1,2$ (8)	$13,7 \pm 1,2$ (8)
	80	$7,8 \pm 1,7$ (8)	$10,5 \pm 1,2$ (8)	$14,2 \pm 0,8$ (8)
Fenoprofen	10	$3,9 \pm 0,3$ (8)	$5,3 \pm 0,5$ (8)	$7,3 \pm 1,2$ (8)
	20	$7,1 \pm 1,8$ (8)	$8,2 \pm 1,3$ (8)	$7,8 \pm 1,2$ (8)
	40	$5,2 \pm 1,4$ (8)	$10,3 \pm 1,5$ (8)	$13,8 \pm 0,7$ (8)
	80	$8,1 \pm 1,7$ (8)	$11,8 \pm 1,1$ (8)	$13,8 \pm 0,8$ (8)
	10	$5,5 \pm 1,4$ (8)	$4,4 \pm 0,3$ (8)	$9,2 \pm 1,4$ (8)
Ibuprofen	20	$5,6 \pm 1,4$ (8)	$6,0 \pm 1,1$ (8)	$6,1 \pm 0,4$ (8)
	40	$4,5 \pm 0,4$ (8)	$8,0 \pm 1,6$ (8)	$11,0 \pm 1,4$ (8)
	80	$6,5 \pm 1,1$ (8)	$9,2 \pm 1,3$ (8)	$13,3 \pm 0,8$ (8)
Aspirin	10	$5,2 \pm 1,4$ (8)	$5,4 \pm 0,4$ (8)	$9,6 \pm 1,8$ (8)
	160	$5,9 \pm 0,8$ (8)	$6,2 \pm 0,6$ (8)	$11,1 \pm 1,6$ (8)

Zahlen in Klammern: Anzahl Mäuse