



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.03.70 (P. 185158)

Pierwszeństwo: 18.03.69 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1984

Int. Cl.³ C07D 207/20

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba — Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów karboksylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów karboksylowych o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub grupę frójfluorometylową, ich niskoalkilowych estrów oraz soli tych związków przez wprowadzenie grupy karboksylowej do reszty pirolinylofenylometylowej.

Związki według wynalazku charakteryzują się zwłaszcza wybitnymi właściwościami przeciwzapalnymi i mogą być stosowane w farmacji i do wytwarzania innych farmakologicznie czynnych substancji.

Atom chlorowca oznacza korzystnie atom fluoru, a zwłaszcza chloru.

Niższymi estrami alkilowymi są np. ester metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy oraz ester o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym.

Właściwości przeciwzapalne związków według wynalazku mogą być wykazane doświadczeniami przeprowadzonymi na zwierzętach, np. ssakach takich jak np. szczury.

Według metody doświadczalnej, opisanej na przykład przez Wintera i współpracowników w Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., Tom 111, str. 544 (1962) badane związki podawano szczurom w postaci wodnych roztworów albo zawiesin, zawierających karboksymetylocelulozę lub poliglikol etylenowy w charakterze substancji ułatwiającej rozpuszczenie, za pomocą sondy żołądkowej. Badania te prze-

2

prowadzono na dorosłych szczurach obu płci stosując dawki dzienne około 0,0001 — 0,075 g/kg, korzystnie około 0,0005 — 0,05 g/kg, a zwłaszcza 0,001 — 0,025 g/kg.

Po upływie około 1 godziny wstrzykiwano do lewej tylnej łapki zwierzęcia doświadczalnego 0,06 ml 1% zawiesiny karageniny w wodnym roztworze soli fizjologicznej a po upływie 3 — 4 godzin porównywano objętość i/albo wagę obrzękłej lewej tylnej łapki i prawej tylnej łapki. Różnicę pomiędzy obydwoma kończynami porównuje się z analogicznymi wartościami uzyskanymi dla nie poddawanych zabiegowi zwierząt kontrolnych. Porównanie to służy za kryterium oceny przeciwzapalnego działania badanych związków.

Według opracowanej przez Newboulda, Brit. J. Pharmacol. Chemothérap., Tom 21, str. 127 (1963), metody pomocniczej wywoływania stanów artretycznych, szczury poddaje się w stanie narkozy eterowej zabiegowi, polegającemu na uczuleniu wszystkich 4 łapek przez podanie 0,05 ml 1% wodnej zawiesiny karageniny. Po 24 godzinach wstrzykuje się pomiędzy warstewki naskórka ogonka 0,1 ml 1% zawiesiny Mycobacterium butyricum.

Związki według wynalazku podawano za pomocą sondy żołądkowej w ciągu 14 dni począwszy od 7 dnia od zabiegu, przy czym szczury ważono co tydzień, zaś trzy razy w tygodniu określono liczbę oraz natężenie wtórnych ran artretycznych.

Jak wykazano w przeprowadzonych badaniach,

związki według wynalazku można stosować jako środki o działaniu przeciwzapalnym przy leczeniu objawów artretycznych i dermatopatologicznych, jak również w charakterze produktów przejściowych do wytwarzania innych farmakologicznie czynnych związków.

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe pochodne kwasu fenylopropionowego wykazują wybitnie lepsze właściwości przeciwzapalne niż pochodne kwasów wymienione w opisie patentowym nr 74820, przy czym sposób ich otrzymywania jest również o wiele łatwiejszy i dogodniejszy od wymienionego w holenderskim opisie patentowym nr 6810354 dla wytwarzania pochodnych kwasu 4-aminofenylooctowego, tj. zawierających grupę aminową zamiast reszty pirolinyłowej.

Szczególnie wybitne właściwości przeciwzapalne wykazują związki takie, jak zwłaszcza kwas α -[3-chloro-4-(3-pirolinylo-1)-fenylo]propionowy i jego sole, takie jak wyżej wymienione, jak nietoksyczne sole z metalami alkalicznymi lub z metalami ziem alkalicznych i sole amoniowe, które w wyżej opisanych badaniach testowych podane w dziennych dawkach, 0,001–0,25 g/kg, wagi ciała wykazują wybitne działanie przeciwzapalne.

Stwierdzono, że można wytworzyć nowe związki o wzorze 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, jeśli związek o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a X_1 oznacza ugrupowanie o wzorze $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Y}_1$ gdzie Y_1 oznacza atom metalu alkalicznego lub grupę chlorowcomagnezową poddaje się reakcji z niezawierającą metalu reaktywną pochodną kwasu węglowego lub mrówkowego i/lub otrzymany niższy ester alkilowy hydrolizuje się do wolnego kwasu i otrzymany wolny związek ewentualnie przekształca w sól lub przekształca w wolny związek lub w inną sól i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów ewentualnie rozdziela na poszczególne izomery.

Szczególnie korzystne właściwości wykazuje kwas α -[4-(3-pirolinylo-1)-fenylo]-propionowy.

Związek ten otrzymuje się dogodnie przez podanie reakcji bromku kwasu α -metylo-4-(3-pirolinylo-1)benzylu z magnezem, a następnie z dwutlenkiem węgla.

Podobnie cennym związkiem jest kwas α -[3-chloro-4-(3-pirolinylo-1)-fenylo]-propionowy.

W związkach o wzorze 2 atomem metalu może być np. atom metalu alkalicznego, jak np. atom litu lub podstawiony atom metalu ziem alkalicznych, atom cynku lub kadmu, jak i ugrupowanie związku chlorowcomagnezowego i np. związki chloro-, bromo- i jodomagnezowe.

Taki metaliczny związek o wzorze 2 może być poddawany reakcji z reaktywną pochodną kwasu węglowego, albo mrówkowego, przy czym tylko jeden z partnerów reakcji zawiera grupę w skład której wchodzi metal. Metaliczny, albo Grignardowski związek o wzorze 2 może wchodzić w reakcję z odpowiednią, nie zawierającą metalu pochodną kwasu węglowego albo mrówkowego, a zwłaszcza dwutlenku węgla, lecz także z odpowiednim węglanem, albo estrem kwasu chlorowcomrówkowego, np. z węglanem dwumetylowym,

niższym estrem alkilowym kwasu ortomrówkowego, jak na przykład estrem etylowym lub propylowym tego kwasu, lub z niższym estrem alkilowym, fenyloowym lub fenylo-(niższy alkil)-owym kwasu chlorowcomrówkowego, w którym niższy alkil, fenyl lub fenylo-niższy alkil może być ewentualnie podstawiony, takim jak ester etylowy, ester III-rz.-butylowy, ester allilowy, ester 2-metyloksyetylowy, ester fenyłowy lub benzylowy, kwasu chloromrówkowego, albo z chlorowcocyjanem lub karbamoiłohalogenkiem, na przykład z bromocyjanem lub chlorkiem dwumetylokarbamoiłowym.

Otrzymane związki można przeprowadzać znanyymi metodami jedne i drugie. Tak więc można np. otrzymane wolne kwasy przeprowadzać w estry. Dokonuje się tego np. przy użyciu alkoholi w obecności czynników estryfikujących, takich jak mocne kwasy, np. kwas solny, siarkowy, lub p-toluenosulfonowy, jak również dwucyloheksylokarbodiimid, lub związki dwuazowe. Ponadto przez traktowanie wolnych kwasów czynnikami chlorowcującymi, takimi jak halogenki tionylu, na przykład chlorek tionylu, lub halogenki, albo tlenohalogenkami fosforu, na przykład chlorkiem lub tlenochlorkiem fosforu, można przeprowadzać je w halogenki kwasowe.

Otrzymywane estry mogą być hydrolizowane na wolne kwasy, na przykład przez traktowanie odpowiedzianości czynnikami zasadowymi, takimi jak wolne roztwory wodorotlenków metali alkalicznych, lub poddawane przemianie na inne estry, przy użyciu alkoholi w obecności czynników kwasowych lub zasadowych, takich jak kwasy pochodne metali ciężkich, jak również węglanów lub alkoholatów metali alkalicznych; natomiast przez traktowanie amoniakiem lub odpowiednimi aminami można estry przekształcać w amidy.

Otrzymane halogenki kwasowe mogą być przez traktowanie alkoholami, jak również amoniakiem lub aminami, przeprowadzane w estry lub amidy, zaś uzyskane sole metaliczne kwasów, przez traktowanie alkoholami lub odpowiednimi halogenkami, na przykład chlorkami lub bromkami, lub odpowiednimi organicznymi chlorowcosiarczynami, takimi jak (niższy alkil), chlorowcosiarczyny, również można przeprowadzać w estry. Przy traktowaniu otrzymanych soli metali na przykład czynnikami chlorowcującymi, takimi jak halogenki fosforu, np. pięciochlorek fosforu, lub tlenohalogenki fosforu, np. tlenochlorkiem fosforu, powstają odpowiednie halogenki kwasowe, natomiast przy traktowaniu otrzymanych soli amonowych czynnikami dehydratyzującymi, takimi jak pięciotlenek fosforu, halogenki tionylu, halogenki fosforu lub tlenohalogenki fosforu, wytwarzać można amidy lub nityle. Związki zawierające siarkę, takie jak tioamidy można uzyskiwać z odpowiednich analogów tlenowych, na przykład przez traktowanie pięciosiarczkiem fosforu.

Otrzymane amidy lub tioamidy np. stanowiące produkty reakcji Wilgerodta-Kindlera, można hydrolizować, jak również alkoholizować lub transaminować w kwaśnym lub alkalicznym środowi-

sku, np. przez traktowanie uwodnionymi kwasami nieorganicznymi i/albo karboksylowymi, lub wodorotlenkami metali alkalicznych, a również ponadto można je odsulfonowywać, na przykład przez traktowanie tlenkiem rtęciowym i halogenkami niższych alkili i następującą po tym hydrolizę.

Otrzymane nitryle mogą być hydrolizowane lub alkoholizowane, na przykład przez traktowanie stężonymi roztworami wodnymi lub alkoholowymi kwasów, albo czynnikami zasadowymi, takimi jak wodorotlenki metali alkalicznych, jak również nadtlenkiem wodoru w alkalicznym środowisku.

Otrzymane estry lub sole, w których grupa R_1 oznacza atom wodoru, mogą być na pozycji α — w stosunku do funkcjonalnie zmodyfikowanej grupy karboksylowej, na przykład takiej, jak opisano w powyższych wywodach, metalizowane, a następnie poddawanie reakcji z reaktywnym estrem alkoholu o wzorze $R_1 - \text{OH}$. W ten sposób można na pozycję α wprowadzać organiczną grupę R_1 .

Otrzymany wolny kwas można przekształcić w sól znanymi metodami, np. przez poddanie reakcji ze środkiem solotwórczym ujętym w zbliżonej do stechiometrycznej ilości, takim jak amoniak lub amina albo wodorowęglan — lub węglan — metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych. Otrzymane tego rodzaju sole amoniowe lub sole z metalami można przeprowadzić w wolne związki przez zadanie ich kwasem np. kwasem solnym, siarkowym lub octowym, do osiągnięcia odpowiedniej wartości pH.

Otrzymane związki zasadowe, można przeprowadzić w sole addycyjne z kwasami, np. przez poddanie reakcji z kwasem nieorganicznym lub organicznym lub odpowiednim wymiennikiem anionowym i następne wyodrębnienie.

Otrzymaną sól addycyjną można przeprowadzić w wolny związek przez poddanie działaniu zasad, jak np. wodorotlenku metalu alkalicznego, amoniaku lub wymienniacza jonów wodorotlenowych. Solami addycyjnymi z kwasem odpowiednimi do farmaceutycznego stosowania są np. sole z kwasami nieorganicznymi, takimi jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy, nadchlorowy lub kwasami organicznymi, jak zwłaszcza organiczne kwasy karboksylowe lub sulfonowe, takie jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy, pirogronowy, fenylooctowy, benzoesowy, 4-aminobenzoesowy, antranilowy, 4-hydroksybenzoesowy, salicylowy, aminosalicylowy, embonowy lub nikotynowy, jak i metanosulfonowy, etanosulfonowy, 2-hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy, benzenosulfonowy, 4-chlorobenzenosulfonowy, 4-toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy, sulfanilowy lub cykloheksylosulfaminowy.

Te, oraz inne sole, np. pikryniany, mogą być również wykorzystywane dla identyfikacji, jak i oczyszczania wolnych związków, i tak, wolne związki można przekształcać w ich sole, te następnie wy-

dzielać z surowej mieszaniny, a potem z wyodrębnionych soli uzyskiwać wolne związki.

Z uwagi na ścisły związek pomiędzy nowymi związkami występującymi w wolnej postaci oraz w formie soli, w wywodach wcześniej opisanych, jak i w kolejnych, pod pojęciem wolnych związków lub soli, należy rozumieć, odpowiednie sole, względnie wolne związki.

Otrzymane mieszaniny izomerów można rozdzielać znanymi metodami, np. za pomocą frakcjonowanej destylacji i/lub chromatografii na poszczególne izomery. Produkty racemiczne można rozdzielać na optymalne antypody, np. za pomocą wytwarzania i rozdzielania taką metodą, jak frakcjonowana krystalizacja mieszanin soli diastereoisomerycznych, np. soli z kwasem d- lub l- winowym lub z d- α -fenyloetyloaminą, d- α -(l-naftylo)-etyloaminą lub l-cynchonidyną oraz gdy to jest pożądane przez uwolnienie antypodów z ich soli.

Powyższe reakcje przeprowadza się znanymi metodami, na przykład w obecności, lub bez stosowania środków rozcieńczających, a zwłaszcza w obecności takich, które nie wchodzi w reakcje ze składnikami układu reakcyjnego, a ułatwiają ich rozpuszczanie, gdy potrzeba w obecności katalizatorów, środków kondensujących, albo neutralizujących, w atmosferze obojętnego gazu, na przykład azotu, chłodząc lub podgrzewając i/lub pod zwiększonym ciśnieniem.

W reakcji chlorowcoformowej z substratami o wzorze 2, w którym X_1 oznacza resztę o wzorze $-\text{CH}(R_1) - Y_1$ a Y_1 — grupę acetylową, wytworzone w etapach pośrednich pochodne tróchlorowcoacetylowe rozkłada się w środowisku zasadowym, zależnie od warunków reakcji, bezpośrednio na sole, lub estry powstających kwasów.

Materiały wyjściowe są znane, lub gdy są nowe, to można je wytwarzać metodami znanymi. Substraty, w których Y_1 oznacza grupę metaliczną można wytwarzać w analogiczny sposób, na przykład poprzez reakcję reaktywnego estru odpowiedniego związku alkoholu benzyłowego z atomem metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, lub niższym związkiem dwualkilocynkowym, albo kadmowym.

Farmakologicznie aktywne związki o wzorze 1 można stosować np. do wytwarzania farmaceutycznych preparatów, zawierających dawkę substancji czynnej razem z nieorganicznym lub organicznym, stałym lub ciekłym farmaceutycznym nośnikiem odpowiednim do podawania domięscowo lub drogą jelitową lub pozajelitową. Szczególnie odpowiednie są tabletki lub kapsułki żelatynowe zawierające substancję czynną i rozcieńczalnik, taki jak np. laktoza, dekstroza, sacharoza, mannitol, sorbitol, celuloza i/lub glicyna; środki poślizgowe, np. ziemie okrzemkową, talk, kwas stearynowy lub jego sole, jak stearynian wapnia i/lub glikol polietylenowy.

Tabletki zawierają również i środek wiążący, np. glinokrzemian magnezu, skrobię jak skrobia kukurydziana, pszeniczna, ryżowa lub skrobie z korzenia strzałki wodnej, żelatynę, tragakant, metylocelulozę, sól sodową, karboksymetylocelulozy

i/lub poliwinylpirolidon i jeśli jest to potrzebne środki spęczniające, jak skrobia, agar, kwas alginowy lub alginian sodu lub mieszaniny musujące i/lub środki adsorpcyjne, barwniki, substancje zapachowe lub środki słodzące.

Jako preparaty do iniekcji stosuje się zwłaszcza wodne, izotoniczne roztwory albo zawiesiny substancji czynnej. Można również wytwarzać czopki i maści, przede wszystkim zawierające zawiesiny lub emulsje tłuszczowe. Farmaceutyczne preparaty mogą być sterylizowane i/lub mogą one zawierać środki pomocnicze, np. konserwujące, powierzchniowo-czynne i/lub emulgujące, ułatwiające rozpuszczanie, sole do regulacji ciśnienia osmotycznego i/lub substancje buforujące. Preparaty farmaceutyczne wytwarza się w znany sposób, np. za pomocą konwencjonalnego mieszania, granulowania względnie tabletkowania. Preparaty zazwyczaj zawierają od 0,1 do około 75%, zwłaszcza od około 1 do około 50% substancji czynnej i zależnie od potrzeb mogą zawierać inne farmakologicznie czynne substancje.

Wynalazek objaśniają następujące przykłady, w których temperaturę podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Do mieszaniny 2,5 g magnezu, 50 ml tetrahydrofuranu z kilku kroplami jodku metylu, mieszając, wkrapla się roztwór 25,2 g bromku α -metylo-4-(3-pirolinylo-1)-benzylu w minimalnej ilości tetrahydrofuranu i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, aż do ustania reakcji, po czym oziębia do temperatury 0°C i mieszając energicznie, w tej temperaturze, przepuszcza przez roztwór, w ciągu 50 minut, strumień dwutlenku węgla. Mieszaninę rozcieńcza się wodą, doprowadza do pH 5,5 za pomocą kwasu solnego i ekstrahuje eterem dwuetylowym.

Ekstrakt suszy, odparowuje, a pozostałość przekrystalizowuje z etanolem. Otrzymuje się kwas α -[4-(3-pirolinylo-1)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 197—199°C.

Przez zadanie otrzymanego kwasu gazowym chlorowodorem w obecności etanolu otrzymuje się chlorowodorek estru stylowego kwasu α -[4-(3-pirolinylo-1)-fenylo]-propionowego.

Związek wyjściowy wytwarza się następująco: mieszaninę 15,5 g 4-chloroacetofenonu, 13,8 g 3-piroliny i 60 ml dwumetylosulfotlenku ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 36 godzin, po czym mieszaninę wlewa na lód, przesącza i osad rozpuszcza w eterze dwuetylowym. Eter suszy, odparowuje i otrzymuje 4-(3-pirolinylo-1)-acetofenon, który bez oczyszczania stosuje się do dalszej reakcji.

Mieszaninę 18,7 g 4-(3-pirolinylo-1)-acetofenonu i 100 ml etanolu zadaje się 7,5 g borowodoru sodu i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się wodą i pod obniżonym ciśnieniem oddestylowuje organiczny rozpuszczalnik. Wodną pozostałość ekstrahuje się eterem dwuetylowym, ekstrat suszy i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się alkohol α -metylo-4-(3-pirolinylo-1)-benzylowy.

19 g alkoholu α -metylo-4-(3-pirolinylo-1)-benzylowego rozpuszcza się w 100 ml benzenu i roztwór zadaje 4,3 g pięciobromku fosforu. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin, pod chłodnicą zwrotną, po czym oziębia, myje wodą i oddestylowuje pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się bromek α -metylo-4-(3-pirolinylo-1)-benzylu, który bez oczyszczania poddaje się dalszej reakcji.

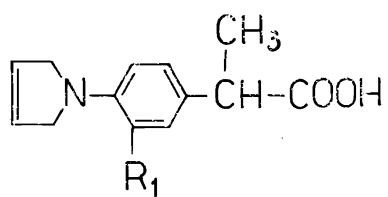
W analogiczny sposób, przy doborze odpowiednich związków wyjściowych można wytworzyć kwas α -[3-chloro-4-(3-pirolinylo-1)-fenylo]-masłowy, o temperaturze topnienia 103—105°C po krystalizacji z heksanu, kwas α -[3-chloro-4-(3-pirolinylo-1)-fenylo]- α -cyklooctowy o temperaturze topnienia 152—156°C po krystalizacji z eteru dwuetylowego; kwas 4-(1,2,5,6-tetrahydropirydylo)-fenylooctowy, poprzez hydrolizę estru etylowego kwasu 4-(1,2,5,6-tetrahydropirydylo)-fenylooctowego, o widmie w podczerwieni pasma przy 5,8 μ i 6,08 μ i kwas 4-(3-pirolinylo-1)-fenylooctowy o temperaturze topnienia 162—165°C.

Przykład II. Mieszaninę 5 g kwasu α -[3-chloro-4-(3-pirolinylo-1)-fenylo]-propionowego, 200 ml 1,2-dwuchloroetanu i 42,6 g bezwodnego fosforanu dwusodowego, mieszając, w temperaturze —5°C do 0°C zadaje się w ciągu 40 minut roztworem kwasu trójfluoronaductowego wytworzonego z 2,1 ml 90% wodnego nadtlenu wodoru i 12,6 ml bezwodnika kwasu trójfluoroctowego w 50 ml 1,2-dwuchloroetanu. Po upływie 2 godzin do mieszaniny dodaje się 300 g lodu, fazę organiczną odzienia a wodną warstwę ekstrahuje chlorkiem metylenu. Połączone roztwory organiczne suszy się, przesącza, zateża i otrzymuje N-tlenek kwasu α -[3-chloro-4-(3-pirolinylo-1)-fenylo]-propionowego o wzorze 3 topniejący w temperaturze 140—142°C.

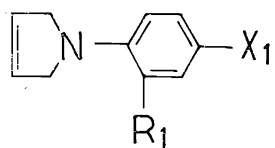
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów karboksylowych o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub grupę trójfluorometylową, ich niskoalkilowych estrów oraz soli tych związków przez wprowadzenie grupy karboksylowej do reszty pirolinylofenylenometylowej, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a X_1 oznacza ugrupowanie o wzorze $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Y}_1$, gdzie Y_1 oznacza atom metalu alkalicznego lub grupę chlorowcomagnezową poddaje się reakcji z niezawierającą metalu reaktywną pochodną kwasu węglowego lub mrówkowego i otrzymany niższy ester alkilowy ewentualnie hydrolizuje do wolnego kwasu i/lub wolny kwas przekształca w sól lub otrzymaną sól przekształca w wolny związek i/lub inną sól i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów ewentualnie rozdziela na poszczególne izomery.

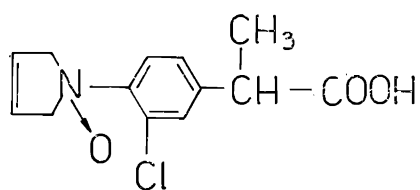
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasu α -[4-(3-pirolinylo-1)-fenylo]-propionowego bromek α -metylo-4-(3-pirolinylo-1)-benzylu poddaje się reakcji z magnezem, a następnie z dwutlenkiem węgla.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3