

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

197253
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 17 07 75
(21) {PV 3883-77}
(32) {31} {33} Právo přednosti od 29 07 74
(P 24 36 882.9)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 31 07 79
(45) Vydáno 15 02 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 403/12

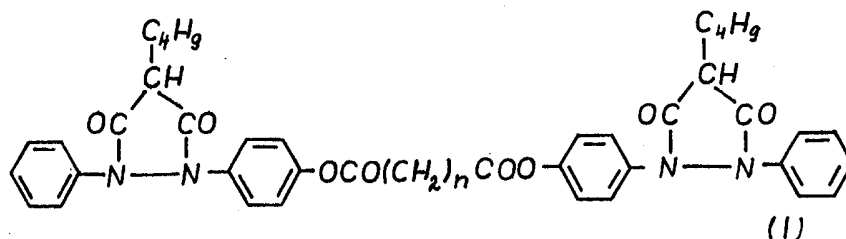
(72)
Autor vynálezu RAHTZ DIETER dr., KOCH HENNING dr. a
GERHARDS ERICH prof. dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)
(73)
Majitel patentu SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)
a BERGKAMEN (NSR)

(54) Způsob výroby nových derivátů oxyfenylbutazonu

1

2

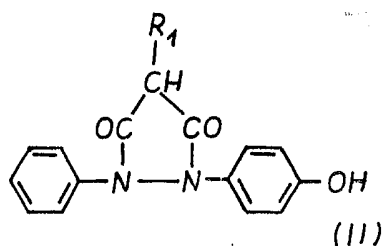
Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů oxyfenylbutazonu obecného vzorce I



kde

n značí číslo 4 nebo 5.

Je známo, že oxyfenylbutazon a jeho deriváty obecného vzorce II

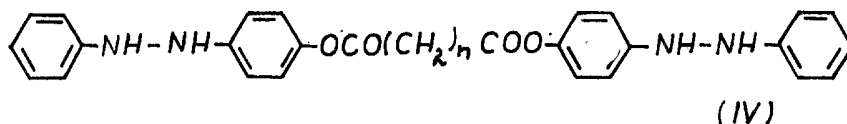


kde

R₁ znamená alkylovou skupinu s přímým nebo větveným řetězcem, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, jako je například butylová, isobutylová, pentylová, isopentylová, hexylová, cyklopentylová nebo cyklohexylová skupina, dále 3-oxobutylovou skupinu, 3-methyl-2-butenylovou skupinu, 2-fenylthio-ethyllovou skupinu, 2-fenylsulfinylethylovou skupinu nebo 2-fenylsulfonylethylovou skupinu, jsou farmakologicky účinné látky, které se vyznačují zvláště vysokým protizánětlivým účinkem. Tyto známé deriváty oxyfenylbutazonu se s výhodou používají k systémovému ošetření při zánětech, jako například

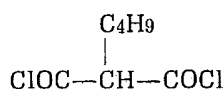
při zánětech kloubů, to jest při místním použití, při ošetřování dermatóz zánětlivého původu se však tyto známé deriváty oxyfenylbutazonu osvědčují jako málo účinné.

Nyní bylo nalezeno, že místní účinnost známých derivátů oxyfenylbutazonu se může v překvapivé míře podstatně vystupňovat, jestliže se deriváty oxyfenylbutazonu



kde

n má výše uvedený význam, kondenzuje se s derivátem kyseliny malonové vzorce V

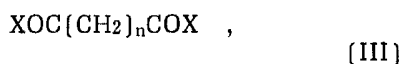


(V).

Způsob podle vynálezu se provádí za podmínek, jichž se obvykle používá při výrobě derivátů fenylbutazonu z hydrazosloučenin.

Tak například lze bis-hydrazosloučeniny obecného vzorce IV uvádět za běžných podmínek v reakci s dichloridy kyseliny malonové nebo se směsnými anhydridy substituívané kyseliny malonové za přítomnosti bazických katalyzátorů, jako pyridinu, kolridinu, lutidinu, 4-dimethylaminopyridinu, uhličitanu sodného nebo draselného, nebo hydroxidu sodného nebo draselného.

Bis-hydrazosloučeniny obecného vzorce IV, používané jako výchozí látky, se mohou vyrábět z derivátů dikarboxylové kyseliny obecného vzorce III



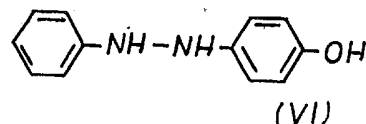
kde

n má svrchu uvedený význam a

X znamená například hydroxylovou skupinu nebo atom chloru a hydrazosloučeninu vzorce VI

obecného vzorce II převedou na své dosud neznámé deriváty obecného vzorce I.

Vynález se proto týká způsobu výroby nových derivátů oxyfenylbutazonu obecného vzorce I, kde *n* má výše uvedený význam, který se vyznačuje tím, že se bis-hydrazosloučenina obecného vzorce IV



Nové deriváty oxyfenylbutazonu obecného vzorce I jsou farmakologicky účinné látky, které zvláště při místním použití se vyznačují vysokým protizánětlivým účinkem u dermatóz zánětlivého původu. Liší se v tomto směru od známých derivátů oxyfenylbutazonu, které při místním použití jsou podstatně méně účinné.

Účinek tlumící zánět, které vykazují nové deriváty oxyfenylbutazonu se může zjistit následujícím způsobem za pomoci známého vasokonstrikčního testu.

Na zádech dobrovolníků, kteří se podrobí pokusu, se Stratum corneum rozloží ve dvacet nad sebou ležících prouzcích a tak se vytvoří výrazná hyperemie. Uvnitř proužky vymezené oblasti se na 4 cm² velkých políčkách vždy nanáší 50 mg masti, která obsahuje 0,1 %, popřípadě 0,01 % zkoušené látky nebo referenční látky v systému voda - olej. 1,4 a 8 hodin po aplikaci se zjišťuje rozsah vasokonstrikce.

Pro zjišťování vasokonstrikce, reprezentativního syndromu brzdění zánětu, se zjišťuje barevná hodnota ošetřené a neošetřené pokožky v prouzcích a porovnává se s barevnou hodnotou normální pokožky, přičemž barevná hodnota normální pokožky se vyjadřuje hodnotou 100 a barevná hodnota neošetřené pokožky v prouzcích se stanoví hodnotou 0. Hodnotí se pak nepatrná střední a vysoká vasokonstrikce v mezích mezi 0 a 100.

Tabulka 1

Vasokonstrikční test

Číslo	Látka	Účinná látka konc.	Doba pozorování v hodinách		
			1	4	8
II	6 α -fluor-11 β ,21-di- hydroxy-16 α -methyl- 1,4-pregnadien-3,20- -dion (= fluocortolon)	0,1	35	75	85
		0,01	15	65	85

Výsledky vasokonstrikčního testu ukazují, že sloučeniny podle vynálezu jsou podstatně účinnější než fenylobutazon, přičemž jejich účinnost je srovnatelná se steroidní látkou II, což u nesteroidních látek nebylo lze očekávat.

Účinnost nových derivátů oxyfenylbutazonu brzdící zánět při lokálním použití se může také stanovit postupem podle Tonelliho takto:

Zkoušená látka se rozpustí v dráždivé látce, složené ze 4 dílů pyridinu, 1 dílu destilované vody, 5 dílů etheru a 10 dílů 4% etherického roztoku krotonového oleje. Tímto zkušebním roztokem se napustí proužek plsti, který se upevní na vnitřní straně pin-

zety a tato s uvedeným proužkem se za mírného tlaku přitlačí 15 sekund na pravé ucho samčí krysy v hmotnosti 100 až 160 g.

Levé ucho se neošetří a slouží k porovnání. Za tři hodiny po aplikaci se zvířata usmrtí a z jejich uší se razídkem vyříznou destičky o velikosti 9 mm². Hmotnostní rozdíl mezi destičkou pravého a levého ucha je mírou pro vytvořený edém.

S kontrolními zvířaty se nakládá stejně jen s tím rozdílem, že použitý dráždivý roztok neobsahuje žádnou zkušební látku.

Zjistí se koncentrace účinných látek (ED₅₀), při kterých se zjišťuje 50% zmenšení tvorby edému.

Tabulka 2

Zkouška na edém

Č.	Látka	ED ₅₀ (mg/ml)
II	6 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy- -16 α -methyl-1,4-pregnadien- -3,30-dion (= fluocortolon)	3,4

Z tabulky lze zjistit, že nové deriváty oxyfenylbutazonu se vyznačují v porovnání se strukturálně analogickými známými sloučeninami vyšším protizánětlivým účinkem. Protizánětlivý účinek nových derivátů oxyfenylbutazonu je při lokálním použití stejně silný jako účinek známých protizánětlivých působících kortikoidů.

V rámci vynálezu tedy byly vytvořeny nesteroidní sloučeniny, které místně vykazují vynikající účinek brzdící zánět.

Kortikoidy, jichž se používalo dosud při ošetřování zánětů pokožky mají vedle místních účinků také stálý systemický účinek. Tyto kortikoidy mohou proto i při místní aplikaci, vzhledem k reserpci zanícenou pokožkou nebo v důsledku poškození pokožky, přejít do krevního oběhu, kde pak jako hormonálně účinné látky mnohanásobným způsobem mohou ovlivňovat tělesné funkce.

U topicky účinných derivátů oxyfenylbutazonu podle vynálezu se tyto nevýhody nevyskytují. Kromě toho mají deriváty oxyfenylbutazonu výhodu, že mají nepatrnou toxicitu.

Nové sloučeniny se hodí v kombinaci s nosiči běžnými v galenické farmacii k lokálnímu ošetření alergií, kontaktních dermatid,

ekzémů různého druhu, neurodermatid, erythrodermií, spálenin, Pruritis vulvae et ani, dále při ošetřování Rosacea, Erythematodes cutaneus, Psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus a při podobných onemocněních pokožky.

Výroba lékových forem se děje obvyklým způsobem tak, že se účinné látky zpracovávají s přiměřenými přísadami na sledovanou aplikační formu jako na roztoky, tekuté formy, masti, krémy, inhalační prostředky nebo náplasti. V takto formulovaných léčivech je koncentrace účinné látky závislá na aplikační formě. U tekutých přípravků a mastí se obvykle používá koncentrace účinné látky od 0,005 % do 5 %.

Způsob podle vynálezu osvětluje následující příklad.

Příklad

Do roztoku 1,9 g dichloridu kyseliny butylmalonové a 1,7 ml pyridinu v 20 ml chloroformu se při 0 až 5 °C přikapává roztok 2,5 g di-[4-fenylhydrazofenyl]-esteru kyseliny adipové ve 200 ml chloroformu. Reakční směs se nechá za teploty místnosti v klidu přes noc. Pak se promyje napřed 0,1 N

roztokem kyseliny chlorovodíkové a pak vodou a odpaří. Odparek se překrystaluje z methanolu. Výtěžek činí 2 g [4-[4-butyl-3,5-dioxo-2-fenylpyrazolidinyl]-fenyl]esteru kyseliny adipové o teplotě tání 128 až 131 °C.

Bis-(4-fenylhydrazofenyl)ester kyseliny adipové se vyrobí takto:

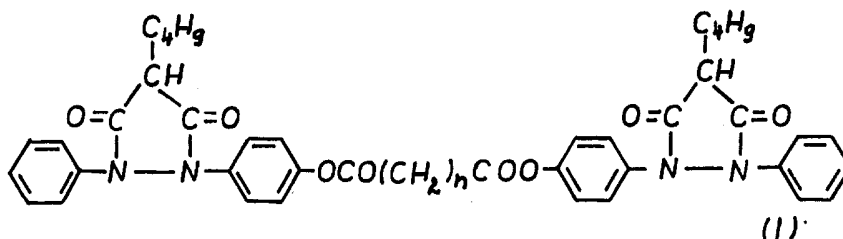
a) 164 g ethylesteru kyseliny polyfosforečné se rozpustí v 60 ml chloroformu. Do tohoto roztoku se přidá suspenze 14,86 g kyseliny adipové a 40,0 g p-(fenylazo)-fenolu ve 340 ml chloroformu. Reakční směs se míchá 4 hodiny, pak se odsaje 35 g bis-(4-fenylazofenyl)-esteru kyseliny adipové a pře-

krystaluje z octanu ethylnatého. Získá se tak 30 g čisté látky o teplotě tání 176 až 177 st. Celsia.

b) Bis-(4-fenylazo-fenyl)ester kyseliny adipové v množství 5 g se hydrogenuje v směsi octanu ethylnatého a pyridinu za použití 10% paládía na uhlí, jako katalyzátoru za teploty místnosti a atmosférického tlaku v třepací nádobě. Po vázání vypočteného množství vodíku se oddělí katalyzátor, bezbarvý roztok se odpaří pod dusíkem a odparek překrystaluje z methanolu. Získají se 3 g bis(4-fenylhydrazo-fenyl)esteru kyseliny adipové o teplotě tání 167 až 171 °C.

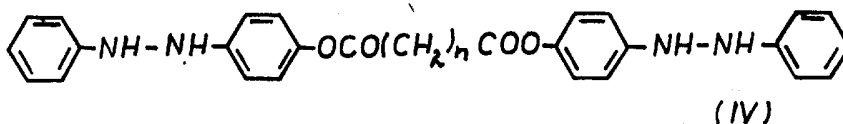
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových derivátů oxyfenylbutazonu obecného vzorce I



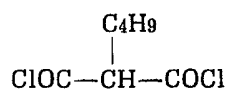
kde

n značí číslo 4 nebo 5,
vyznačený tím, že se
bis-hydrazosloučenina obecného vzorce IV



kde

n má výše uvedený význam,
kondenzuje s derivátem kyseliny malonové
vzorce V



(V)