

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94 491

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16.08.73 (P. 186493)

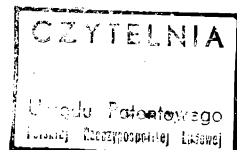
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 63/52

Int. Cl.² C07C 63/52



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr. Karl Thomae GmbH,
Biberach n/Riss (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych bifenylowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych bifenylowych o wzorze ogólnym 1, ich fizjologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi lub organicznymi zasadami w przypadku gdy B oznacza grupę hydroksylową.

Związki o wzorze ogólnym 1 posiadają wartościowe farmakologiczne właściwości, działają one w szczególności przeciwzapalnie.

We wzorze 1 R_1 oznacza atom fluoru albo chloru, a B oznacza grupę hydroksylową, metoksyłową lub etoksyłową.

Związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się w następujący sposób. Związki o wzorze ogólnym 1, w którym B oznacza grupę hydroksylową, metoksyłową lub etoksyłową otrzymuje się przez solwolizę związków o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza dwuwartościową, nasyconą 2-lub 3-członową grupę węglowodorową ewentualnie podstawioną dalszymi grupami alkilowymi.

Jeżeli rozpuszczalnikiem jest alkohol, wówczas otrzymuje się w obecności stężonego kwasu mineralnego, np. stężonego kwasu siarkowego lub bezwodnego chlorowodoru, w temperaturze do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika, związki o wzorze ogólnym 1, w którym B oznacza odpowiednią grupę alkoksylową. Jeżeli działa się natomiast wodnym roztworem kwasu mineralnego, np. 3 n kwasem solnym na związek o wzorze ogólnym 2, wówczas powstają związki o wzorze ogólnym 1, w którym B oznacza grupę hydroksylową.

Związki o wzorze ogólnym 1, o ile nie zostały wytworzone z optycznie czynnych produktów pośrednich, występują jako racematy, które łatwo można rozdzielić za pomocą frakcjonowanej krystalizacji ich soli z optycznie czynnymi zasadami na ich aktywne optycznie składniki. Szczególnie zaleca się rozszczepianie racematów za pomocą chininy.

Jeżeli otrzymuje się omówionym sposobem związki o wzorze ogólnym 1, w którym B oznacza grupę alkoksylową, to można je przez zmydlenie, np. ługiem sodowym przeprowadzić w kwasy (B = grupa hydroksylo-

wa) lub w ich sole, o wzorze ogólnym 1. Z otrzymanych ewentualnie soli można uwolnić kwasy przez zakwaszenie kwasem mineralnym. Zmydlanie można katalizować kwasem.

Jeżeli otrzymuje się podanym wyżej sposobem kwas o wzorze ogólnym 1 (B = grupa hydroksylowa) to można go następnie w znany sposób przeprowadzić w jego ester.

Kwasy o wzorze ogólnym 1, w którym B oznacza grupę hydroksylową, można przeprowadzić w pożądane sole, np. z nieorganicznymi lub organicznymi zasadami. Jako organiczne zasady stosuje się szczególnie dwuetanołaminę, morfolinę, cykloheksyloaminę i piperazynę.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się przez reakcję halogenków o wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza atom chlorowca z metalizowanymi heterocyklami o wzorze ogólnym 4, w którym Me oznacza atom metalu alkalicznego, zwłaszcza atom litu. Reakcja zachodzi zwłaszcza w eterze lub czterowodorofuranie jako rozpuszczalniku, w temperaturze od -100°C do temperatury pokojowej, w atmosferze gazu ochronnego, wolnego od tlenu i dwutlenku węgla, korzystnie czystego argonu lub azotu.

Metalizowane heterocykle o wzorze ogólnym 4 otrzymuje się przez działanie środkiem metalizującym jak związek metaloorganiczny, o wzorze ogólnym 5, lub 6, w których to wzorach Me oznacza atom metalu alkalicznego na heterocykl o wzorze ogólnym 7.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, w szczególności dobre działanie przeciwzapalne.

Następujące np. substancje poddano badaniom pod względem ich absolutnego działania przeciwzapalnego i ich toksyczności:

kwas 3-(2'-fluoro-4-bifenylo)-masłowy = A

kwas 3-(2'-chloro-4-bifenylo)-masłowy = B

Substancje te badano w porównaniu ze znany fenylbutazonem na ich działalność tłumiącą stany zapalne, takie jak obrzęki wywołane kaolinem i karragenem (lichen carragen = mech islandzki) na tylnej łapie szczura oraz ich toksyczność ostrą po podaniu doustnej dawki szczurom.

a) Obrzęk na tylnej łapie szczura wywołany kaolinem.

Obrzęk wywołano metodą Hillebrecht'a (Arzneimittel – Forsch. 4, 607 /1954/) przez wstrzykiwanie pod podszewę łapy szczura 0,05 ml 10% zawiesiny kaolinu w 0,85% roztworze NaCl. Pomiar grubości łapy prowadzono metodą Doepfner'a i Cerletti'ego (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 /1958/). Samcom szczura PW 49 o wadze 120–150 g podawano badane substancje za pomocą zgłębnika przełykowo-żołądkowego na 30 minut przed wywołaniem obrzęku. Po 5 godzinach od wywołania obrzęku mierzono wielkość opuchlizny traktowanych badaną substancją zwierząt i porównywano ją z opuchlizną u zwierząt kontrolnych. Przez graficzną ekstrapolację otrzymanych wartości procentowych przy różnych dawkach określono dawkę, przy której występuje 35% zmniejszenie opuchlizny (ED_{35}).

b) Obrzęk tylnej łapy szczura wywołany karrageniną.

Obrzęk wywołano metodą Winter'a i inn. (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 /1962/) przez wstrzykiwanie pod podszewę łapy szczura 0,5 ml 1% roztworu karrageniny w 85% roztworze NaCl. Badane substancje podawano na 60 minut przed wywołaniem obrzęku.

Po 3 godzinach od wywołania obrzęku przeprowadzono pomiary jak w próbie obrzęku wywołanego kaolinem.

c) Ostra toksyczność.

Ostrą toksyczność LD_{50} oznacza się po podanej doustnie dawce jednakowym ilościom samców i samic szczura FW 49 o średniej wadze 135 g. Substancje podawano zmieszane z tylozą.

Obliczanie LD_{50} przeprowadzono w miarę możliwości metodą Lichtfield'a i Wilcoxon'a na podstawie liczby zwierząt, które po przyjęciu różnych dawek padły w ciągu 14 dni.

d) Wskaźnik terapeutyczny stanowiący miarę zakresu terapeutycznego oznaczono jako stosunek wartości DL_{50} przy doustnym podawaniu szczurom badanych związków, do średniej wartości ED_{35} ustalonej przy badaniu zdolności przeciwdziałania stanom zapalnym wywołanym próbą obrzęku kaolinowego i karrageninowego.

Otrzymane w tych badaniach wyniki podane są w następującej tablicy.

Wymienione wyżej związki przewyższają znany fenylbutazon ich pożądanym działaniem przeciwzapalnym.

Ponieważ toksyczność ich nie wzrasta równolegle ze wzrostem ich działania przeciwzapalnego, przewyższa wskaźnik terapeutyczny nowych związków wskaźnik terapeutyczny fenylbutazonu dwukrotnie lub więcej.

T a b l i c a

Substancja	Obrzęk kaolinowy ED ₃₅ doustnie mg/kg	Obrzęk karrageninowy ED ₃₅ doustnie mg/kg	Średnia wartość ED ₃₅ mg/kg	Ostra toksyczność szczurów		Wskaźnik terapeutyczny
				mg/kg	Granice przy 95% prawdopodobieństwie	Stosunek toksycznego działania do działania przeciwwysiękowego LD ₅₀ /ED ₃₅
Fenilo- butazon	58	69	63,5	864	793–942	13,6
A	19	10,5	14,8	540	422–691	36,5
B	18,5	15,0	16,8	745	596–931	44,3

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 celem farmaceutycznego stosowania można przeprowadzić ewentualnie w połączeniu z innymi substancjami czynnymi o wzorze ogólnym 1 w preparaty farmaceutyczne. Dawka jednostkowa wynosi 50–400 mg, zwłaszcza 100–300 mg, dawka dzienna wynosi 100–1000 mg, zwłaszcza 150–600 mg.

Przykład 1. Kwas 3-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-masłowy.

a) 4,4-dwumetylo-2-[2-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-1-propylo]-2-oksazolina.

Do kolby trójszyjnej o pojemności 1000 ml, zaopatrzonej w mieszałkę, termometr do mierzenia niskiej temperatury i wkraplacz wprowadza się 150 ml eteru, po wypełnieniu urządzenia suchym, wolnym od tlenu i dwutlenku węgla azotem, przy dalszym wprowadzaniu azotu bezpośrednio do kolby drobno się kraje 2,99 g (0,33 mola) litu. Następnie podczas mieszania wkrapla się wkraplaczem około 30 kropli roztworu 41,0 g (0,299 mola) bromku n-butyli w 80 ml eteru i mieszaninę reakcyjną oziębia się za pomocą kąpieli z suchego lodu i metanolu od temperatury –30° do –40° do temperatury –10°C. Po rozpoczęciu reakcji roztwór lekko mętnieje, a na locie ukazują się jasne plamy. Resztę bromku n-butyli dodaje się w równomiernych porcjach i przy utrzymywaniu temperatury wewnętrznej –10°C, w ciągu 30 minut. Po zakończeniu dodawania podczas mieszania w ciągu 90 minut pozwala się temperaturze powoli wzrosnąć do 0°C. Przy utrzymaniu tej temperatury wkrapla się roztwór 30,4 g (0,302 mola) bezwodnej dwuizopropylaminy w 100 ml świeżo z nad wodorku glinowolitowego destylowanego czterowodorofuranu i utrzymuje przez dalszych 30 minut w temperaturze 0°C jednocześnie mieszając. W podobny sposób dodaje się następnie roztwór 34,0 g (0,30 mola) 2,4,4-trójmetylo-2-oksazoliny w 50 ml absolutnego czterowodorofuranu, po czym roztwór 48,2 g (0,173 mola) 1-bromo-2-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-etanu w 100 ml suchego czterowodorofuranu i miesza przez 90 minut w temperaturze 0°C. Otrzymaną mieszaninę sączy się przez watę szklaną, przesącza odparowuje w próżni, a pozostałość chromatografuje na 2 kg żelu krzemionkowego, stosując jako eluent zadaną parę kroplami stężonego amoniaku mieszaninę 8 części objętościowych benzenu i 2 części objętościowych octanu etylu. Przebieg oczyszczania za pomocą chromatografii kolumnowej analizuje się na bieżąco chromatogramem cienkowarstwowym. Przez odparowanie eluatu otrzymuje się 15,5 g (29% wydajności teoretycznej) bezbarwnego, bardzo lepkiego oleju. C₂₀H₂₂NO (311,40)

wyliczono: C 77,14 H 7,12 N 4,50

znaleziono: C 77,00 H 7,14 N 4,45

Widmo podczerwieni (w CH₂Cl)₂ : C = N 1670/cm

Widmo rezonansu jądrowego (CDCl₃)CD₃OD : 2,3–3,0) 8 H=m;

aromatyczne H); 6,11 (2H–s); 6,5–7,1 (1H–m); 7,45(2H–d); 8,64(3H–t); 8,78(3H–s); 8,89(3H–s).

b) kwas 3-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-masłowy.

2,00 g (0,00843 mola) 4,4-dwumetylo-2-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-1-propylo)-2-oksazoliny rozpuszcza się w 20 ml 3% kwasu solnego i ogrzewa do wrzenia przez 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu rozcieńcza się 100 ml wody i wyczerpująco ekstrahuje eterem. Wyciągi eterowe przemycza jeszcze raz wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje w próżni. Pozostałość w postaci oleju rozciera się z cykloheksanem, aż do utworzenia się kryształów, po czym dwukrotnie przekrystalizowuje z cykloheksanu. Temperatura topnienia 99°C, wydajność 1,21 g (73% wydajności teoretycznej).

W ten sam sposób otrzymuje się następujące związki:

Kwas 3-(4'-fluoro-4-bifenylilo)-masłowy, o temperaturze topnienia 141–143°C (z etanolu)

Kwas 3-(2'-chloro-4-bifenylilo)-masłowy, o temperaturze topnienia 128–129°C,

Kwas 3-(3'-chloro-4-bifenylilo)-masłowy, o temperaturze topnienia 106–108°C.

Przykład II. Rozdzielanie racemicznego kwasu 3-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-masłowego na optycznie czynne składniki.

77,5 g (0,3 mola) kwasu 3-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-masłowego rozpuszcza się w 1,5 l etanolu i zadaje roztworem 97,2 g (0,3 mola) chininy (do rozszczepiania racematu „Merck” w 1,5 l etanolu. Otrzymuje się bezbarwny osad A, który odsącza się i przesącza B.

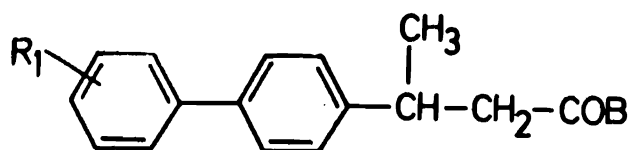
Osad A przekrystalizowuje się 15 razy z etanolu (razem 30 l), przy czym otrzymuje się prawoskrętny kwas 3-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-masłowy, o temperaturze topnienia 87–88°C (z cykloheksanonu) $[\alpha]_D^{20} = +34,5^\circ$. Wydajność 5,5 g.

Przesącz B uwalnia się od rozpuszczalnika i pozostałość rozpuszcza w 500 ml gorącego metanolu. Przy oziębianiu wydziela się osad, który odsącza się i odrzuca. Przesącz traktuje się w ten sam sposób 4-krotnie metanolem, który następnie odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza się w 500 ml ciepłego octanu etylu, z którego po pozostawieniu wytrąca się osad. Osad ten odsącza się i przekrystalizowuje z octanu etylu (około 500 ml). Otrzymuje się lewoskrętny kwas 3-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-masłowy, o temperaturze topnienia 85–87°C (z cykloheksanu) $[\alpha]_D^{20} = -33,5^\circ$, z wydajnością 2,3 g.

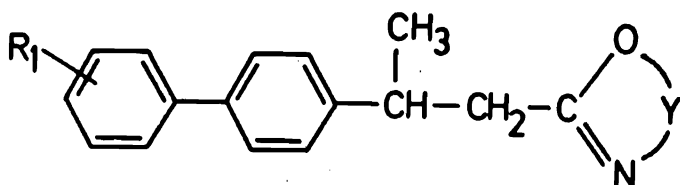
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych bifenylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom fluoru albo chloru, a B oznacza grupę hydroksylową, w postaci racematu lub optycznie czynnych izomerów oraz ich soli z nieorganicznymi lub organicznymi zasadami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza dwuwartościową, nasyconą dwu- lub 3-członową grupę węglowodorową ewentualnie podstawioną dalszymi grupami alkilowymi, w wodzie w obecności kwasu mineralnego rozszczepia się solwolitycznie, utworzony związek o wzorze ogólnym 1, w którym B ewentualnie otrzymany w postaci racematu, za pomocą frakcjonowanej krystalizacji jego soli z optycznie czynnymi zasadami, rozdziela się na jego optycznie czynne składniki i ewentualnie otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w znany sposób przeprowadza się w jego sole z nieorganicznymi lub organicznymi zasadami.

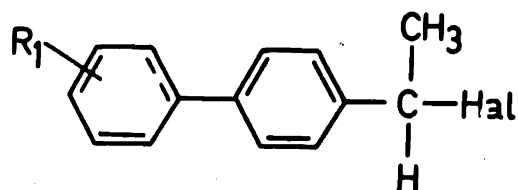
2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych bifenylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom fluoru albo chloru, a B oznacza grupę metoksylową lub etoksylową, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza dwuwartościową nasyconą dwu- lub 3-członową grupę węglowodorową ewentualnie podstawioną dalszymi grupami alkilowymi poddaje się solwolizie w alkoholu, w obecności stężonego kwasu mineralnego.



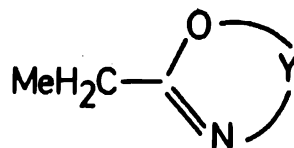
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3.



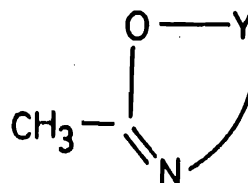
WZÓR 4

Aryl — Me

WZÓR 5

Alkyl — Me

WZÓR 6



WZÓR 7