

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningsskrift nr. 123846

Int. Cl. C 07 c 69/86 Kl. 12q-31/01

Patentsøknad nr. 3174/68 Inngitt 13.8.1968

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 15.2.1969

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 24.1.1972

Prioritet begjært fra: 14.8.1967 Canada,
nr. 997829

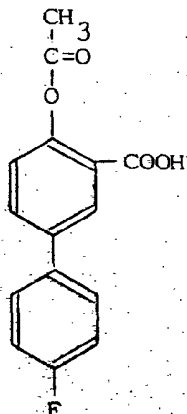
Merck & Co., Inc.,
126 East Lincoln Avenue, Rahway, N.J., USA.

Oppfinnere: Erwin Frederick Schoenewaldt,
88 Crestwood Drive, Westfield, N.J.,
George Gustave Hazen, 657 Carleton Road,
Westfield, N.J. og Richard Ferriss Shuman,
930 Summit Ave., Westfield, N.J., USA.

Fullmektig: Siv.ing. Erling Quande.

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk
aktiv O-acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktiv O-acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre med formelen:



I

123846

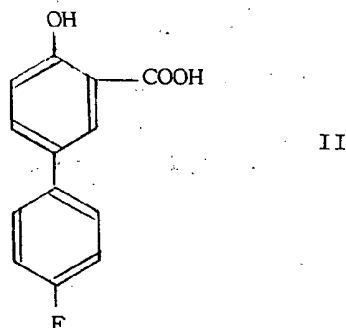
2

En nærbeslektet forbindelse, 5-fenylsalicylsyre, er kjent fra U.S. patenter 2.744.916 og 3.123.543. Som det imidlertid fremgår av de nedenfor angitte forsøksresultater, er fremgangsmåteforbindelsen betydelig mere antiinflammatorisk aktiv enn den kjente forbindelse.

Fra fransk patent 3481M er det kjent at 3-(p-fluorbenzyl)-salicylsyre-methylester og -methylether er antiinflammatorisk aktive, men disse er helt forskjellige fra foreliggende bifenylylforbindelser ved at de har en methylengruppe mellom de to benzenringer.

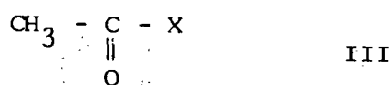
Forbindelsen av formel I finner anvendelse som antiinflammatorisk middel, er virksomt ved forhindring og inhibering av vatersott og granulomavevdannelse, og har en nyttig grad av antipyretisk og analgetisk aktivitet.

Ifølge foreliggende fremgangsmåte fremstilles forbindelsen av formel I ved at 5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre med formelen:



omsettes med et middel som er istand til å danne et acetylradikal som er reaktivt med fenoliske hydroxylgrupper.

Utgangsmaterialet av formel II kan fåes fra 4-(4-fluorfenyl)-fenol ved carboxylering. Ved foreliggende fremgangsmåte omsettes 5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre med et acetyleringsmiddel for å danne det ønskede produkt. Acetyleringsmidlene som kan anvendes ved foreliggende fremgangsmåte, innbefatter keten og forbindelser av den generelle formel:



hvor X er anionen av en syre HX. Representative for X-anionen er klorid, bromid, jodid, fluorid, azid, fenoxi, 2,4-dinitrofenoxi,

fenylmercapto, p-nitrofenylmercapto, imidazolyl, alkoxy, (f.eks. methoxy, propoxy, butoxy og lignende), hydroxyl, carbodiimidoxyl, α, β -umettet alkanoxy (f.eks. vinyloxy, allyloxy, isopropenyloxy, og lignende), alifatisk acyloxy som acetoxy, propionoxy og lignende, alkoxy-carbamyloxy, organofosfato som alkylfosfato og dialkylfosfato, dialkylarseno, sulfonoxy (f.eks. $-\text{OSO}_3^-$), cyanalkoxy og kvartære ammoniumsalter som N-methylpyrroliniumoxyklorid og N,N-

dimethyliminiumacetoxyklorid, f.eks. $-\text{O}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{N}=(\text{CH}_3)_2\text{Cl}^-$, og lignende.

Det foretrekkes som acetyleringsmiddel å anvende keten og forbindelser hvor X er klorid (acetylklorid), bromid (acetylbromid), acetoxy (eddiksyreanhydrid), propionoxy (eddiksyre-propionsyre-anhydrid) og isopropenyloxy (isopropenylacetat). Med de foretrukne acetyleringsmidler forløper reaksjonen relativt hurtig under dannelse av O-acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre. Acetyleringsreaksjonen kan utføres i nærvær av sure eller basiske katalysatorer som fremmer acetylering, eller i fravær av en katalysator. Representative katalysatorer er baser som triethylamin og pyridin, og sure forbindelser som svovelsyre og fosforsyre, bortrifluorid, bortrifluorid-mercurioxyd, p-toluensulfonsyre, trifluoreddiksyre, natriumacetat, natriumformiat og ionebytteharpikser.

Reaksjonen utføres fortrinnsvis i nærvær av et oppløsningsmiddel som ikke acetyleres hurtig. Eksempler på slike oppløsningsmidler er pyridin, benzen, toluen, dimethylformamid, aceton, carbontetraklorid, kloroform, metylenklorid, eddiksyreanhydrid og eddiksyre.

Reaksjonen utføres ved temperaturer mellom frysepunktet og det punkt ved hvilket uønsket spaltning av utgangsmaterialet eller reaksjonsprodukt inntreffer. Det foretrekkes å arbeide ved en temperatur i området fra ca. 0°C til ca. 100°C .

Mengdene av acetyleringsmiddel er ikke kritisk da produktet fåes når hvilken som helst av reaktantene er tilstede i overskudd. Når overskudd av acetyleringsmiddel anvendes, kan anhydridet av forbindelsen av formel II og eddiksyre dannes. Hvis det ønskes å unngå dannelsen av anhydrid, må man være forsiktig med ikke å ha for store mengder av acetyleringsreaktanten tilstede under reaksjonen. Hvis imidlertid noe anhydrid dannes, kan det senere hydrolyseres som f.eks. med vandig syre til O-acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre. Fortrinnsvis utføres reaksjonen med acetyleringsreak-

123846

4

tanten tilstede i mengder i området fra ca. 100 til ca. 1000%, fortrinnsvis fra ca. 200% til ca. 600% overskudd over den støkiometriske mengde.

Reaksjonsproduktet isoleres, utvinnes og renses ved konvensjonelle metoder, som ved filtrering, vaskning, inndampning, tørring og omkrystallisasjonsmetoder.

Fremgangsmåteforbindelsen kan anvendes for å behandle inflammasjon ved å nedsette inflammasjonen og lindre smerten i slike sykdommer som rheumatoid arthritis, osteoarthritis, gikt, smittsom arthritis og rheumatisk feber. Fremgangsmåteforbindelsen har dessuten bedre styrke ved samme dosering enn lignende, tidligere kjente forbindelser og oppviser mindre bivirkninger.

Fremgangsmåteforbindelsen har også antipyretisk og analgetisk aktivitet, og anvendes på samme måte og i samme doser som når den anvendes ved behandling av inflammasjon som omtalt nedenfor.

Fremgangsmåteforbindelsen oppviser foruten en sterk antiinflammatorisk virkning en mindre forekomst av brekning (emesis effekt) enn lignende, tidligere kjente forbindelser gjør, særlig forbindelser av acetylsalicylsyretypen ("Aspirin"). Fremgangsmåteforbindelsen har et bedre terapeutisk forhold enn "Aspirin".

Behandlingen av inflammasjon utføres ved oral administrasjon til pasienter av fremgangsmåteforbindelsen, i en ikke-giftig farmasøytisk godtagbar bærer, fortrinnsvis i form av tabletter eller kapsler. Fremgangsmåteforbindelsen anvendes i en mengde fra 1 mg til 140 mg/kg legemsvekt pr. dag, fortrinnsvis fra ca. 2 mg til ca. 70 mg pr. kg legemsvekt pr. dag og særlig fra 4 mg til 10 mg/kg legemsvekt pr. dag. Den hurtigste og mest effektive antiinflammatoriske virkning fås ved oral administrasjon av en dagsdose på fra ca. 4 til 10 mg/kg pr. dag. Dosene må imidlertid selvsagt avpasses etter legens skjønn.

Forsøksmetoden ved hvilken den antiinflammatoriske aktivitet bestemmes, er ved fremgangsmåteforbindelsens evne til å inhibere den vatersott som bevirkes ved injeksjon av et inflammatorisk (flogistisk) middel i vevet i foten av rotten. Grupper på 6 hanrotter (Sprague Dawley rase, 150 ± 15 g) gies oralt forbindelsene som skal prøves 1 time før 0,1 ml av en 1%-ig suspensjon av carragenin injiseres i fotsåleflaten av den høyre baklabb. Straks, og igjen 3 timer senere, måles volumet av foten ved dens fortrenkning

av kvikksølv, og dette registreres automatisk. Forskjellen mellom det første og sluttvolumet er et mål på den frembrakte vatersott. Forsøksforbindelsene ble suspendert eller oppløst i 0,5%-ig "Methocel", mens kontrolldyrene fikk bare "Methocel". Et vanlig forsøk med 30 mg/kg og en gjentakelse pluss en dose på 90 mg/kg ble vanligvis gitt.

Ovenstående forsøksmetode er kjent for å korrolere med den antiinflammatoriske aktivitet i mennesker og er en standardprøve som anvendes for å bestemme antiinflammatorisk aktivitet. Denne korrelasjon oppvises av forbindelser kjent for å være klinisk aktive, innbefattende "Indocin", "Aspirin", "Butazolidin", "Tandearil", "Cortone", "Hydrocortone" og "Decadron". Forsøksresultatene for fremgangsmåteforbindelsen er sammenlignet med lignende forsøk utført på de nærmeste av de tidligere kjente forbindelser som man har kunnet finne, nemlig 5-fenylsalicylsyre og de tilsvarende derivater derav beskrevet i U.S. patenter 2.744.916 og 3.123.543, og acetylsalicylsyre ("Aspirin"). Resultatene av disse forsøk er som følger:

<u>Fremgangsmåteforbindelse</u>	<u>Dose mg/kg</u>	<u>Oedema % inhibering</u>	
2-acetoxy-5-(4'-fluorfenyl)-benzoesyre	3,33	25	Gj.snitt av 5 forsøk
	10	37	
	30	55	
	90	70	
<u>Kjente forbindelser</u>	<u>Dose mg/kg</u>	<u>Oedema % inhibering</u>	
5-fenylsalicylsyre eller 2-hydroxy-5-fenylbenzoesyre	50	42	Gj.snitt av 5 forsøk
	100	51	
	3,33	-	
	10	9	
	30	21	
N N-dimethyl-5-fenyl-salicylamid	90	49	Gj.snitt av 3 forsøk
	50	7	
	100	17	
	200	27	
fenyl-5-fenylsalicylat	50	11	Gj.snitt av 2 forsøk
	100	26	
β -diethylaminoethyl-5-fenylsalicylat·HCl	50	7	Gj.snitt av 2 forsøk
	100	29	
acetylsalicylsyre ("Aspirin") (2-acetoxybenzoesyre)	3,33	16	Gj.snitt av 2 forsøk
	30	21	Gj.snitt av 5 forsøk
	90	39	Gj.snitt av 4 forsøk
	180	60	Gj.snitt av 3 forsøk
	270	74	Gj.snitt av 3 forsøk

123846

6

Av ovenstående data fremgår at 2-hydroxy-5-fenylbenzoesyre gitt i en dose på 90 mg/kg tilnærmet svarer til virkningen av 2-acetoxy-5-(4'-fluorfenyl)-benzoesyre i mindre enn 1/3 av denne dose. Generelt vil det sees at fremgangsmåteforbindelsen er sterkere ved lavere doser enn de tidligere kjente forbindelser.

I tillegg til ovenstående forsøk ble styrken av fremgangsmåteforbindelsen i forhold til den beste tidligere kjente forbindelse, nemlig 5-fenylsalicylsyre, bestemt nylig i rottefot-oedema-forsøk som en del av en multippelbestemmelse. Tre graderte doser av hver forbindelse ble administrert oralt til individuelle grupper på 6 rotter. Alle rotter ble gitt en intraplantar injeksjon av carra-geenan (0,1 ml av en 1%-ig suspensjon i den høyre baklabb) ca. 1 time etter at de fikk forsøksforbindelsene. 3 timer senere ble volumet av vatersottfoten målt ved en kvikksølv-fortrengningsmetode. Denne forsøksmetode er tilsvarende til den tidligere beskrevne.

Bestemmelsen ble gjentatt fire ganger da en av hensiktene med forsøket var å studere variasjonen fra dag til dag av bestemmelser av relativ styrke. For 2-acetoxy-5-(4'-fluorfenyl)-benzoesyre varierte de fire bestemmelser av relativ styrke fra 4,97 til 8,13, et forhold på 1,6 fra høyeste til laveste. Disse tall skiller seg imidlertid ikke vesentlig fra et forhold på 1,0, hvilket viser at forsøkene var homogene innen grensene for forsøksfeilen.

Tabell I viser det gjennomsnittlige fotvolum for hver av forbindelsene. Beregningene av relativ styrke og 95% konfidensgrenser (beregnet under anvendelse av Dunnett's t) er angitt i tabell II. De kombinerte beregninger av relativ styrke (dvs. forsøk 1 - 4) er også vist i denne tabell. Alle forsøk viste gyldige resultater (dvs. de var lineære og parallelle).

Tabell I

Gjennomsnittlig fotvolum

Forbindelse	Dose	Volum (ml fortrengt kvikksølv)			
		Forsøk 1	Forsøk 2	Forsøk 3	Forsøk 4
2-hydroxy-5-fenylbenzoesyre	10	0,55	0,74	0,60	0,68
	30	0,41	0,54	0,56	0,58
	90	0,24	0,36	0,29	0,26
2-acetoxy-5-(4'-fluorfenyl)-benzoesyre	3,3	0,48	0,65	0,52	0,53
	10	0,36	0,47	0,44	0,36
	30	0,18	0,25	0,28	0,20

Tabell II

Styrke og 95% konfidensgrenser av 2-acetoxy-5-(4'-fluor-fenyl)-benzoesyre i forhold til 2-hydroxy-5-fenyl-benzoesyre

<u>Forbindelse</u>	<u>Forsök 1</u>	<u>Forsök 2</u>	<u>Forsök 3</u>	<u>Forsök 4</u>	<u>Sammenlånne forsök 1 - 4</u>
2-acetoxy-5-(4'-fluorfenyl)-benzoesyre	4,97 (2,54-9,70)	5,10 (3,14-8,30)	5,54 (3,08-9,91)	8,13 (4,52-14,66)	5,78 (4,52-7,38)

De følgende eksempler illustrerer foreliggende fremgangsmåte.

Eksempel 1

Acetylering med eddiksyreanhydrid

Til 1 g (4,3 mmol) 5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre og 2 g (21,2 mmol) eddiksyreanhydrid ble tilsatt 40 μ l konsentrert svovelsyre under omrøring ved 25°C. Temperaturen fikk lov til å stige til 32°C og ble holdt ved 32°C i 5 minutter. 20 ml vann ble langsomt tilsatt til reaksjonsblandingen idet temperaturen fikk lov til å stige til 40°C. Den erholdte blanding ble omrørt i 5 minutter ved 40°C. Produktet, O-acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre, ble krystallisert og frafiltrert fra reaksjonsblandingen. Det filtrerte produkt ble vasket med 10 ml vann og tørret ved 60°C til konstant vekt. Utbyttet var 1,16 g produkt med sm.p. 130 - 145°C.

1 g av den således dannede O-acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre ble oppløst i 80 ml varm carbontetraklorid og avkjølt til 70°C. 50 mg avfarvende trekull ble tilsatt til produktet som derpå ble kokt under tilbakeløp i 15 minutter under omrøring. Carbonet ble filtrert fra den varme oppløsning, og filterkaken ble vasket med 2 ml varmt carbontetraklorid. De forenede filtrater og vaskevæske ble konsentrert til 50 ml i vakuum. Den erholdte suspensjon ble oppvarmet til tilbakeløpstemperatur og avkjølt med en hastighet på 20°C pr. time til 25°C. Etter to timer ved 25°C ble O-acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyren frafiltrert og utvunnet og vasket med 2 ml carbontetraklorid og derpå med 5 ml hexan og til slutt tørret i vakuum ved 60°C til konstant vekt. Mengden av utvunnet produkt var 0,75 g.

Eksempel 2

1 g mol 5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre og 110 g eddiksyreanhydrid (et 6,8 molarprosent overskudd) ble oppvarmet ved 75°C i 90 minutter og vakuum ble så påført til ca. 150 mm absolutt kvikksølvtrykk. Vakuomet ble gradvis senket til ca. 30 mm absolutt kvikksølvtrykk i løpet av ca. 90 minutter og holdt ved 30 mm i ytterligere 30 minutter ved 75°C. Et utbytte på 272 g av en teoretisk mengde på 274 g praktisk talt ren O-acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre ble utvunnet direkte fra kolben.

Eksempel 3

1 g mol 5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre, 120 g eddiksyreanhydrid og 142 g toluen som fortynningsmiddel, ble anbragt i en kolbe og oppvarmet til 85°C i ca. 40 minutter. Det absolutte trykk i kolben ble redusert til 170 mm ved den angitte temperatur og holdt på dette i 3 timer. Det absolutte trykk ble så gradvis senket til 2 mm Hg i løpet av ca. 30 minutter. Krystaller av O-acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre ble utvunnet direkte fra kolben og vasket med carbontetraklorid og tørret i en elektrisk ovn ved 50°C i 2 timer. 272 g O-acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre ble erholdt og 211 g oppløsningsmiddel (toluen og overskudd av eddiksyreanhydrid) og bi-produkteddiksyre ble gjenvunnet. Utbyttet av O-acetyl-5-(4-fluorfenyl)-eddiksyre var 99% av det teoretiske, og gjenvinningen av oppløsningsmiddel var 96,5%. Smeltepunktet av det ferdige materiale var 135 - 138°C.

Eksempel 4Acetylering med acetylklorid

Til 0,1 mol 5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre i 200 ml benzen ble tilsatt 0,12 mol acetylklorid og 0,01 mol acetylbromid. Etter kokning av reaktantene under tilbakesløp i en halv time ble satsen avkjølt, vasket med 50 ml vann, 50 ml 6N natriumhydroxyd og derpå med 50 ml vann. Benzenoppløsningen ble konsentrert til lite volum. O-acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre ble krystallisert og oppsamlet ved filtrering, vasket med 100 ml hexan og tørret til konstant vekt. Smeltepunktet av produktet var 130 - 145°C, og utbyttet var 50 vekt% av det teoretiske.

Eksempel 5Acetylering med keten

Til 0,1 mol 5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre i 400 ml tørr ether ble tilsatt 0,2 g p-toluensulfonsyre. Keten ble boblet gjennom oppløsningen i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble holdt under 25°C for å forhindre fordampning av etheren. 50 ml eddiksyre ble så tilsatt. Etheren ble fordampet under vakuum og 250 ml vann langsomt tilsatt ved 40°C. 5-(4-fluorfenyl)-acetylsalicylsyren ble krystallisert og oppsamlet ved filtrering og vasket med 100 ml vann.

Produktet, O-acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre, hadde et smeltepunkt mellom 130 og 145°C. Utbyttet var 98 vekt% av det teoretiske.

123846

10

Eksempel 6

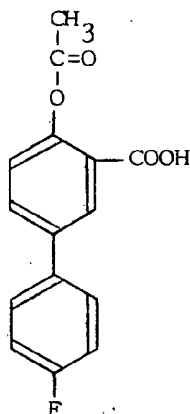
Acetylering med isopropenylacetat

Til 0,1 mol 5-(4-fluorfenyl)-eddiksyre i 200 ml tørr tetrahydrofuran ble tilsatt 0,12 mol isopropenylacetat og 2 g 2,4-dinitrobenzensulfonsyre. Etter 2 timers tilbakeløpskokning ble reaksjonsblandingen avkjølt til 40°C, og 1 liter vann ble langsomt tilsatt. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen til 0°C krystalliserte O-acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyren, ble oppsamlet ved filtrering, og vasket med 100 ml vann og tørret til konstant vekt ved 60°C.

Smeltepunktet av O-acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyren var mellom 130 og 145°C. Utbyttet var 80 vekt% av det teoretiske.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktiv O-acetyl-5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre med formelen:



k a r a k t e r i s e r t v e d a t 5-(4-fluorfenyl)-salicylsyre omsettes med et middel som er istand til å danne et acetylradikal som er reaktivt med fenoliske hydroxylgrupper.

Anførte publikasjoner:

Fransk patent nr. 3481 M