

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



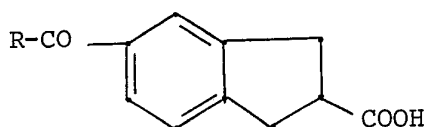
(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144640 B

- (21) Ansøgning nr. 5546/77 (51) Int.Cl.³ C 07 C 143/78
(22) Indleveringsdag 13. dec. 1977
(24) Løbedag 13. dec. 1977
(41) Alm. tilgængelig 15. jun. 1978
(44) Fremlagt 26. apr. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 14. dec. 1976, 7637574, FR

- (71) Ansøger LIPHA LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE, F-69003 Lyon, FR.
(72) Opfinder Michel Bayssat, FR: Jean-Claude Depin, FR: Francis Sautel, FR: Annie Betbeder-Matibet, FR.
(74) Fuldmægtig Kontor for Industriel Eneret v. Svend Schønning.

- (54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 5-substituerede indan-2-karboxylsyrer eller farmaceutisk acceptable salte eller C₁₋₆-alkylestere deraf.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte forbindelser med anti-inflammatorisk og analgetisk virkning og med virkning mod aggreagation af blodplader og med den almene formel



hvor R er en fenylgruppe substitueret med en di-C₁₋₆-alkylaminosulfonylgruppe eller en sulfamidogruppe i form af den frie syre eller som et salt eller en C₁₋₆-alkylester deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del

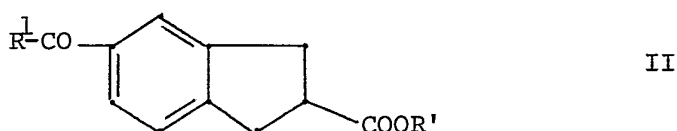
DK 144640 B

angivne.

De hidtil ukendte syrer er navnlig 5-(p-sulfamidobenzoyl)-indan-2-karboxylsyre og 5-(p-dimetylaminosulfonylbenzoyl)-indan-2-karboxylsyre.

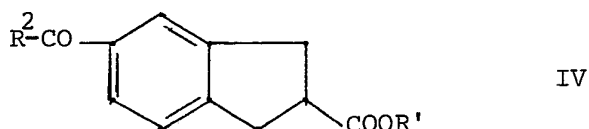
Fra US-patentskrift nr. 4.057.573 kendes visse 6-acylindan-1-karboxylsyrer med antiinflammatorisk virkning. Desuden kendes fra DK patentansøgning nr. 94/77 visse 5-acylindan-2-karboxylsyrederivater med den ovenfor viste almene formel I, hvor R bl.a. kan være fenyl substitueret med halogen, alkyl, alkoxy, amino, dialkylamino og acetamido, som kan fremstilles ved en Friedel-Crafts reaktion.

De her omhandlede forbindelser er imidlertid ikke tilgængelige ved Friedel-Crafts reaktion, men det har vist sig at de er tilgængelige ved en fremgangsmåde, hvor man går ud fra en ester med formlen



hvor R' er en alkylgruppe med 1-6 kulstofatomer og R¹ er en fenylgruppe substitueret med en aminogruppe.

Forbindelsen med formel II, hvor R¹ og R' har de ovenfor angivne betydninger, underkastes en diazotering på i og for sig kendt måde, hvorefter det vundne aryldiazoniumsalt behandles med en opløsning af svovldioxyd i eddikesyre i nærværelse af et kobbersalt, fortrinsvis kobberklorid, på en sådan måde at der vindes en forbindelse med formlen



hvor R' har den ovenfor angivne betydning og R² er en fenylgruppe som er hensigtsmæssigt substitueret med en klorsulfonylgruppe.

Den sidstnævnte forbindelse behandles med ammoniakgas eller en ammoniakopløsning i vand eller i en alkanol med 1-6 kulstofatomer til opnåelse af forbindelserne med formlen IV, hvor R² er en fenylgruppe som er substitueret med en sulfamidogruppe. Hvis man erstatter am-

moniakken med dimetylamin vinder man en forbindelse med formel IV, hvor R^2 er en fenylgruppe substitueret med en dimetylsulfamidogruppe.

De omhandlede forbindelsers farmakologiske egenskaber, dvs. antiinflammatorisk og analgetisk virkning samt virkning mod aggregation af blodplader, er vist på forsøgsdyr.

A. Produkterne er i almindelighed lidet toxiske; LD_{50} -værdier bestemtes på mus.

B. Den analgetiske virkning bestemtes på mus i overensstemmelse med metoden ifølge Koster et al (Fed. Proc. 1959, 18, 412). Man bestemmer produktets aktive dosis (ED_{50}) hvor den oralt indgivne dosis med 50% formindsker kontraktionssmerterne som er blevet fremkaldt ved intraperitoneal indsprøjtning af en eddikesyreopløsning.

C. Den antiinflammatoriske virkning vises ved karragenin-ødemprøven ifølge Winter et al (Proc. Exp. Biol. Med. 111, 544-547).

Man undersøger den beskyttelse som tilvejebringes ved behandling når produktet indgives peroralt til rotte, sammenlignet med et ødem som er blevet fremkaldt ved indsprøjtning under svangen af en karragensuspension. Den aktive dosis ED_{30} er den som inhiberer 30% af ødemet.

D. Den beskyttende virkning mod tidligt udviklet inflammation bestemtes på albinomarsvin i overensstemmelse med metoden ifølge Winder et al. (Arch. Inv. Pharmacodyn. 1958, 116, 261). Man undersøgte ED_{50} for det til dyret oralt indgivne produkt som med 50% formindskede det erytem som fremkom ved at marsvinets ved hårfjernelse blottede ryg exponeredes med ultraviolet bestråling.

E. Virkningen mod aggregation af blodplader bestemtes in vitro ved aggregation fremkaldt med kollagen i overensstemmelse med Borns metode.

Resultaterne er sammenstillet i nedenstående tabel. De aktive doser er udtrykt i mg/kg bortset fra for aggregation af blodplader, hvor de mindste aktive koncentrationer er givet i γ/ml .

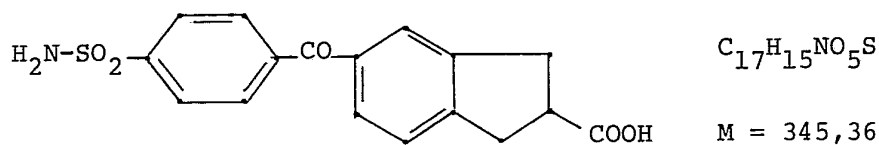
	LD ₅₀	Eddike-syre ED ₅₀	Karra-genin ED ₃₀	UV ED ₅₀	Aggrega-tion med kollagen
5-(p-sulfamidobenzoyl)-indan-2-karboxylsyre	>3200	25	43	90	5
5-(p-dimetylaminosulfonyl)-benzoyl)-indan-2-karboxylsyre	2600	80	160	>300	10
6-benzoylindan-1-karboxylsyre (kendt fra US patent-skrift nr. 4.057.573)	730			>150	
5-benzoyl-indan-2-karboxylsyre (kendt fra DK pat.ans. nr. 94/77)	2100	40	18	40	2,5
5-(4'-metoxybenzoyl)-indan-2-karboxylsyre (kendt fra DK pat.ans. nr. 94/77)	650	6	13	34	2,5

Det fremgår at de omhandlede forbindelser er væsentligt mindre toksiske end forbindelser, der kendes fra US patentskrift nr. 4.057.573 og DK patentansøgning nr. 94/77.

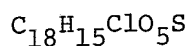
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i det følgende ved hjælp af nogle eksempler.

Eksempel 1

5-(p-Sulfamidobenzoyl)-indan-2-karboxylsyre



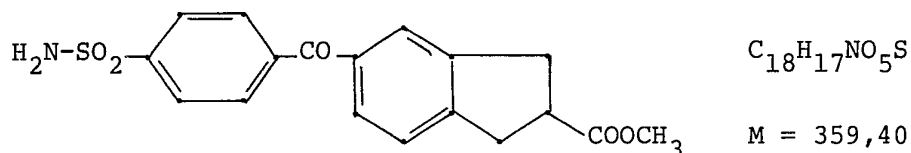
a) Metylesteren af 5-(p-klorsulfonylbenzoyl)-indan-2-karboxylsyre



I en 250 ml reaktor med omrøring, termometer og bromampul indførtes 14,7 g (0,05 mol) 5-(4'-aminobenzoyl)-indan-2-karboxylsyremetylester. Ved en temperatur mellem 0 og 10°C tilsattes 40 ml 24% saltsyre og derefter mellem 0 og 5°C en opløsning af 3,8 g natriumnitrit i 10 ml vand. Det således dannede diazoniumsalt sat-

tes derefter ved 15°C til en under omrøring værende blanding af 80 ml eddikesyre mættet med svovldioxyd og 2,8 g kobberklorid opløst i 5 ml vand. Blandingen fik lov at antage stuetemperatur og opvarmedes derefter til 40°C for at afslutte reaktionen og henstod natten over. Den følgende dag sættes blandingen til isvand og den dannede udfældning lufttørredes. Det vundne produkt blev identificeret ved hjælp af det kernemagnetiske resonansspektrum og det infrarøde spektrum.

b) 5-(p-Sulfamidobenzoyl)-indan-2-karboxylsyremetylester



I en 500 ml reaktor med omrøring, køler og bromampul indførtes 15,6 g (0,041 mol) af det i eksempel 1 a) vundne derivat samt 150 ml kloroform. Derpå tilsattes under god omrøring 100 ml 15% ammoniak. Blandingen omrørtes i 1 1/2 time ved stuetemperatur. Derpå tilsattes vand og kloroform. Kloroformfasen dekanteredes, tørredes over natriumsulfat, filtreredes og filtratet koncentreredes. Ved krystallisation af remanensen fra en blanding af ætylacetat og diisopropylæter vandtes et fast stof med smk. 147-149°C.

IR-spektrum: ν_{NH} : 3400-3320 cm^{-1} , ν_{CO} : 1745 cm^{-1} , ν_{CO} : 1660 cm^{-1}

NMR-spektrum:

- flere toppe af 7 aromatiske protoner ved 7,66 ppm
- top af 2 protoner NH_2 ved 6,1 ppm
- top af 3 protoner OCH_3 ved 3,7 ppm
- top af 5 protoner indan ved 3,3 ppm

c) Omdannelse til syren

I en reaktor med omrører og køler indførtes efter hinanden 11 g (0,0306 mol) af den under 1 a) vundne ester opløst i 100 ml ætanol samt 3,4 g (0,06 mol) kaliumkarbonat opløst i 100 ml vand. Der opvarmedes under tilbagesvaling i 1 time. Derefter koncentreredes til tørhed, der blev genopløst i vand og vaskedes med æter i alkalisk miljø. Vandfasen syrnedes med saltsyre under afkøling. Det dannede bundfald lufttørredes, vaskedes med

vand og tørredes. Efter omkrystallisation fra en blanding af eddikesyre og vand vandtes et fast stof med smp. 157-158°C (kapillarrør).

IR-spektrum: ν_{NH} : 3320 cm^{-1} , ν_{CO} : 1720 cm^{-1} , ν_{CO} : 1650 cm^{-1}

NMR-spektrum:

- flere toppe af 7 aromatiske protoner ved 7,6 ppm
- top af 2 protoner NH_2 ved 6,6 ppm
- 1 proton OH ved 10,5 ppm
- 5 protoner indan ved 3,4 ppm.

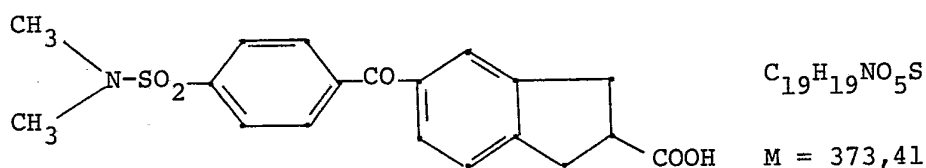
Elementaranalyse

Beregnet: C 59,12 H 4,38 N 4,06 S 9,28

Fundet: C 59,38 H 4,14 N 4,09 S 9,24%.

Eksempel 2

5-(p-Dimethylaminosulfonylbenzoyl)-indan-2-karboxylsyre



a) Metylesteren af 5-(p-dimethylaminosulfonylbenzoyl)-indan-2-karboxylsyre

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$

Forbindelsen fremstilledes på samme måde som i eksempel 1

b) men gående ud fra 28 g (0,074 mol) 5-(p-klorsulfonylbenzoyl)-indan-2-karboxylsyremetylester i 90 ml kloroform, 34 ml (0,148 mol) af en 40% opløsning af dimetylamin i vand.

b) Omdannelse til syren

På samme måde som i eksempel 1 c) men gående ud fra 21 g (0,0545 mol) af den i eksempel 2 a) vundne rå ester i 200 ml vand og 6,15 g (0,11 mol) kaliumkarbonat i 200 ml ætanol. Efter omkrystallisation fra en blanding af ætylacetat og hexan vandtes et fast stof med smp. 144-145°C (kapillarrør).

IR-spektrum: ν_{CO} : 1700 cm^{-1} , ν_{CO} : 1660 cm^{-1}

NMR-spektrum:

- top af 4 aromatiske protoner 7,97 ppm
- flere toppe af 3 aromatiske protoner ved 7,53 ppm
- top af 5 protoner indan ved 3,3 ppm
- top af 6 protoner CH₃ ved 2,8 ppm

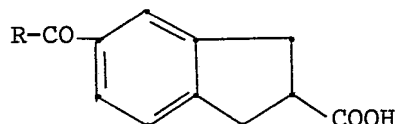
Elementaranalyse

Beregnet: C 61,11 H 5,13 N 3,75 S 8,57

Fundet: C 61,09 H 5,19 N 3,71 S 8,64%.

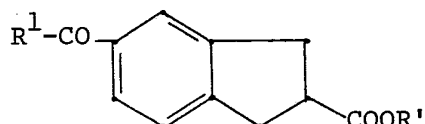
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 5-substituerede indan-2-karboxylsyrer med den almene formel

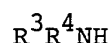


I

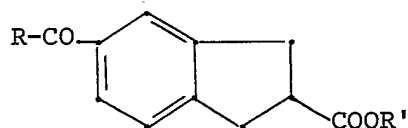
hvor R er en fenylgruppe, der er substitueret med en di- C_{1-6} -alkylaminosulfonylgruppe eller en sulfamidogruppe, i form af den frie syre eller som et farmaceutisk acceptabelt salt eller en C_{1-6} -alkylester deraf, k e n d e t e g n e t ved at man diazoterer en forbindelse med formelen



hvor R^1 er en aminosubstitueret fenylgruppe og R' er en C_{1-6} -alkylgruppe, hvorefter det vundne aryldiazoniumsalt behandles med en opløsning af svovldioxyd i eddikesyre i nærværelse af et kobbersalt, hvorefter den vundne forbindelse behandles med en forbindelse med formelen



hvor R^3 og R^4 er hydrogen eller alkyl med 1-6 kulstofatomer, hvorefter den vundne forbindelse med formelen



om ønsket omdannes til den frie syre ved alkalisk hydrolyse og om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt eller en C_{1-6} -alkylester deraf.

Fremdragne publikationer:

DK patentansøgninger nr. 286/75, 94/77.