



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

232344

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 405/04

(22) Prihlášené 10 06 83
(21) (PV 4218-83)

(40) Zverejnené 14 05 84

(45) Vydané 15 07 86

(75)
Autor vynálezu

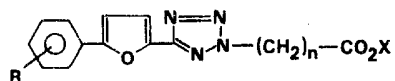
JANDA LUBOMÍR ing., VOTICKÝ ZDENO dr. ing. DrSc, CSc.,
RYBÁR ALFONZ ing. CSc., KOŠALKO RUDOLF ing. CSc., BRATISLAVA,
MARTVON AUGUSTÍN doc. ing. CSc., MODRA, GRIMOVÁ JAROSLAVA Mudr.
CSc., MATUROVÁ EVA MUDr., PRAHA

(54) 5-[5-fenyl-2-furyl]tetrazol-2-ylalkánové kyseliny, ich alkalické soli
a spôsob ich prípravy

Vynález "5-[5-(substituované fenyl)-2-furyl]tetrazol-2-ylalkánové kyseliny, ich alkalické soli a spôsoby ich prípravy" sa týka prípravy 5-substituovaných tetrazol-2-ylalkánových kyselín s protizápalovými účinkami s ďalšou možnosťou ich využitia pri príprave polosyntetických antibiotík beta laktámového typu.

Spôsob ich prípravy je založený na alkalicknej hydrolýze odpovedajúcich esterov kyselín.

Vynález sa týka 5-[5-fenyl-2-furyl]tetrazol-2-ylalkánových kyselín a ich alkalických solí s protizápalovým účinkom všeobecného vzorca I



(I),

kde X predstavuje vodík, sodík, draslík, R predstavuje vodík, bróm, chlór, metyl, metoxy a nitroskupinu v polohe o-, m-, alebo p-fenylového jadra a n značí 1, 2 a spôsobu ich prípravy. Tieto nové v literatúre doposiaľ neopísané zlúčeniny sa vyznačujú protizápalovou účinnosťou, ako je vidieť z tabuľky 1.

T a b u ľ k a 1

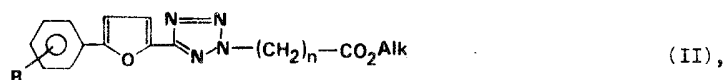
Protizápalová účinnosť 5-[5-fenyl-2-furyl]tetrazol-2-ylalkánových kyselín všeobecného vzorca I, kde X predstavuje vodík, n značí 1 a R má dole uvedený význam.

Zlúčenina č.	Dávka mg/kg	Percentuálna inhibícia zápalu		Adjuvantný edém %
		Kaolin. edém %	Carrageenin. edém %	
1	25	28 ⁺	0	31 ⁺
4-Cl	100	7	0	23 ⁺
2	25	0	11	25 ⁺
3-Cl	100	19	16	33 ⁺
3	25	18	11	11
2-Cl	100	22	7	26
4	25	12	0 ⁿ	28 ⁺
4-Br	50	-	4 ⁿ	36 ⁺
	100	2	14 ⁿ	36 ⁺
5	25	12	8	13
3-CH ₃	100	22	12	16
6	25	13 ⁿ	0 ⁿ	19 ⁺
4-CH ₃ O	100	17 ⁿ	0 ⁿ	25 ⁺
7	25	12	0 ⁿ	8 ⁿ
2-CH ₃ O	100	10	5 ⁿ	0 ⁿ
8	25	0	10	18
2-NO ₂	100	0	9	10
Ibuprofen	25	51 ⁺	50 ⁺	39 ⁺
	100	49 ⁺	50 ⁺	41 ⁺

⁺..... štatisticky významná účinnosť

ⁿ..... štatisticky nevýznamná účinnosť

Zlúčeniny podľa vynálezu sa pripravujú hydrolyzou alkylesterov 5-[5-fenyl-2-furyl]-tetrazol-2-ylalkánových kyselín všeobecného vzorca II



v ktorom Alk predstavuje metyl, etyl, n-propyl a R a n majú ten istý význam ako vo vzorci I. Ako činidlo na hydrolyzu sa použije hydroxid sodný, alebo draselný vo vodnom nižšom alkohole s počtom uhlíkov 1 až 3, s výhodou v 50%-nom vodnom etanole pri teplote 0 °C až 100 °C, alebo v samotnom alkohole s počtom uhlíkov 1 až 3 pri teplote 0 °C až teplote varu príslušného alkoholu, s výhodou v 3M metanolickej roztoku hydroxidu draselného za varu metanolu.

Ochladením reakčnej zmesi sa vylúči alkalická soľ vzorca I, ktorú možno izolovať odsatím a čistiť kryštalizáciou z vhodného rozpúšťadla. Ak treba izolovať príslušnú kyselinu vzorca I, pridá sa k ešte horúcemu roztoku hydrolyzačnou reakciou vzniklej alkalickému soli zriedená anorganická kyselina, napr. chlorovodíková, alebo sírová a vylúčená kyselina vzorca I sa izoluje odsatím a kryštalizáciou z vhodného rozpúšťadla.

V ďalšom je predmet vynálezu objasnený na príkladoch bez toho, že by sa na tieto obmedzoval.

Pr í k l a d 1

5-[5-(4-chlórfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yl-octová kyselina

8,31 g (25 mmol) 5-[5-(4-chlórfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yl-octan etylový sa preleje 50 ml etanolu a roztokom 2,14 g (37,5 mmol) hydroxidu draselného v 50 ml vody. Zmes sa zahrieva 1 h pri vare, potom sa prefiltruje a za horúca sa okyslí 15%-nou kyselinou chlorovodíkovou. Vylúčená biela kryštalická kyselina sa po vychladnutí odfiltruje. Výťažok 94%. T.t. 198-200 °C (etanol). Pre $C_{13}H_9ClN_4O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 51,24 resp. 50,98 % C, 2,97 resp. 3,10 % H, 18,38 resp. 18,52 % N a 11,63 resp. 11,94 % Cl.

Pr í k l a d 2

5-[5-(3-chlórfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yl-octová kyselina

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 1 z 8,31 g (25 mmol) 5-[5-(3-chlórfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yl-octanu etylového. Výťažok 96%. T.t. 194-196 °C (etanol). Pre $C_{13}H_9ClN_4O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 51,24 resp. 51,20 % C, 2,97 resp. 3,00 % H, 18,38 resp. 18,22 % N a 11,63 resp. 11,70 % Cl.

Pr í k l a d 3

5-[5-(2-chlórfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yl-octová kyselina

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 1 z 8,31 g (25 mmol) 5-[5-(2-chlórfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yl-octanu etylového. Výťažok 92%. T.t. 221-224 °C (etanol). Pre $C_{13}H_9ClN_4O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 51,24 resp. 51,62 % C, 2,97 resp. 3,02 % H, 18,38 resp. 18,43 % N, 11,63 resp. 11,84 % Cl.

Pr í k l a d 4

5-[5-(4-brómfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yl-octová kyselina

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 1 z 9,43 g (25 mmol) 5-[5-(4-bromfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctanu etylového. Výťažok 93%. T.t. 200-202 °C (etanol). Pre $C_{13}H_9BrN_4O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 44,72 resp. 44,64 % C, 2,59 resp. 2,51 % H, 16,04 resp. 16,21 % N a 22,88 resp. 23,22 % Br.

Pr í k l a d 5

5-[5-(4-metoxifyenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctová kyselina

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 1 z 8,20 g (25 mmol) 5-[5-(4-metoxifyenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctanu etylového. Výťažok 90%. T.t. 180-182 °C (etanol). Pre $C_{14}H_{12}N_4O_4$ vypočítané, resp. nájdené: 56,00 resp. 55,88 % C, 4,02 resp. 4,12 % H a 18,65 resp. 18,64 % N.

Pr í k l a d 6

5-[5-(3-metylfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctová kyselina

7,80 g (25 mmol) 5-[5-(3-metylfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan etylový sa rozpustí v 100 ml horúcom metanole a pridá sa k nemu 10 ml 3M metanolickeho roztoku hydroxidu draselneho. Reakčná zmes s vylúčenou draselnou soľou sa mieša 1 h pri 60 °C, potom sa zahustí na tretinový objem, zvyšok sa rozpustí pridaním 50 ml horúcej vody a prefiltrovaný čirý roztok sa okyslí 15%-nou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1. Vylúčená kryštalická kyselina sa po vychladnutí odfiltruje. Výťažok 90%. T.t. 165-166 °C (etanol). Pre $C_{14}H_{12}N_4O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 59,15 resp. 59,05 % C, 4,25 resp. 4,30 % H a 19,70 resp. 20,02 % N.

Pr í k l a d 7

5-[5-(2-nitrofenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctová kyselina

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 6 z 8,58 g (25 mmol) 5-[5-(2-nitrofenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctanu etylového. Výťažok 87%. T.t. 191-193 °C (etanol). Pre $C_{13}H_9N_5O_5$ vypočítané, resp. nájdené: 49,53 resp. 49,08 % C, 2,87 resp. 2,99 % H a 22,21 resp. 22,34 % N.

Pr í k l a d 8

5-[5-(2-metoxifyenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctová kyselina

8,20 g (25 mmol) 5-[5-(2-metoxifyenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan etylový sa preleje 50 ml metanolu a roztokom 1,5 g (37,7 mmol) hydroxidu sodného v 50 ml vode. Zmes sa zahrieva 1 h pri vare, potom sa prefiltruje a horúca sa okyslí 15%-nou kyselinou chlorovodíkovou. Vylúčená biela kyselina sa po vychladnutí odfiltruje. Výťažok 88%. T.t. 220-222 °C (etanol). Pre $C_{14}H_{12}N_4O_4$ vypočítané, resp. nájdené: 56,00 resp. 56,02 % C, 4,02 resp. 3,88 % H a 18,65 resp. 18,70 % N.

Pr í k l a d 9

5-[5-fenyl-2-furyl]tetrazol-2-yloctová kyselina

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 8 z 7,46 g (25 mmol) 5-[5-(fenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctanu etylového. Výťažok 92%. T.t. 184-186 °C (etanol). Pre $C_{13}H_{10}N_4O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 57,77 resp. 57,61 % C, 3,72 resp. 3,76 % H, 20,73 resp. 20,71 % N.

Pr í k l a d 10

5-[5-(3-chlórphenyl)-2-furyl]tetrazol-2-ylpropionová kyselina

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 1 z 8,66 g (25 mmol) 5-[5-(3-chlórphenyl)-2-furyl]tetrazol-2-ylpropionanu etylového. Výtazok 91%. T.t. 235-237 °C (etanol). Pre $C_{14}H_{11}ClN_4O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 52,76 resp. 52,88 % C, 3,47 resp. 3,56 % H, 17,57 resp. 17,70 % N a 11,12 resp. 11,24 % Cl.

Pr í k l a d 11

5-[5-(4-chlórphenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan draselný

8,31 g (25 mmol) 5-[5-(4-chlórphenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan etylový sa preleje 50 ml etanolu a roztokom 2,14 g (37,5 mmol) hydroxidu draselného v 50 ml vody. Zmes sa zahrieva 1 h pri vare potom sa prefiltruje a nechá vychladnúť. Vykryštalizovaná draselná soľ sa odfiltruje a premyje 75%-ným vodným etanolom. Výtazok 47%. T.t. 317-319 °C (etanol-voda). Pre $C_{13}H_8ClKN_4O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 45,55 resp. 45,58 % C, 2,35 resp. 2,32 % H, 16,34 resp. 16,54 % N a 10,34 resp. 10,23 % Cl.

Pr í k l a d 12

5-[5-(3-chlórphenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan draselný

Bol pripravený analogickým postupom ako v príklade 11 z 8,31 g (25 mmol) 5-[5-(3-chlórphenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctanu etylového. Výtazok 48%. T.t. 310-312 °C (etanol-voda). Pre $C_{13}H_8ClKN_4O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 45,55 resp. 45,15 % C, 2,35 resp. 2,38 % H, 16,34 resp. 16,44 % N a 10,34 resp. 10,44 % Cl.

Pr í k l a d 13

5-[5-(2-chlórphenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan draselný

Bol pripravený analogickým postupom ako v príklade 11 z 8,31 g (25 mmol) 5-[5-(2-chlórphenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctanu etylového. Výtazok 50%. T.t. 303-304 °C (etanol-voda). Pre $C_{13}H_8ClKN_4O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 45,55 resp. 45,15 % C, 2,35 resp. 2,49 % H, 16,34 resp. 16,62 % N a 10,34 resp. 10,75 % Cl.

Pr í k l a d 14

5-[5-(4-brómphenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan draselný

Bol pripravený analogickým postupom ako v príklade 11 z 9,43 g (25 mmol) 5-[5-(4-brómphenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctanu etylového. Výtazok 54%. T.t. 319-321 °C (etanol-voda). Pre $C_{13}H_8BrKN_4O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 40,32 resp. 39,90 % C, 2,08 resp. 2,13 % H, 14,46 resp. 14,71 % N a 20,63 resp. 21,14 % Br.

Pr í k l a d 15

5-[5-(4-metoxyphenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan draselný

Bol pripravený analogickým postupom ako v príklade 11 z 8,20 g (25 mmol) 5-[5-(4-metoxyphenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctanu etylového. Výtazok 48%. T.t. 302-303 °C (etanol-voda). Pre $C_{14}H_{11}KN_4O_4$ vypočítané, resp. nájdené: 49,69 resp. 49,25 % C, 3,27 resp. 3,41 % H a 16,55 resp. 16,62 % N.

P r í k l a d 16

5-[5-(3-metylfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan draselný

7,80 g (25 mmol) 5-[5-(3-metylfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan etylový sa rozpustí v 100 ml horúceho metanolu a pridá sa k nemu 10 ml 3M metanolickej roztok hydroxidu draselného. Reakčná zmes s vylúčenou draselnou soľou sa mieša 1 h pri 60 °C, potom sa ochladí, draselná soľ sa odfiltruje a premyje 75%-ným vodným etanolom. Výťažok 65%. T.t. 295-297 °C (etanol-voda). Pre $C_{14}H_{11}KN_4O_3$ vypočítané, resp. stanovené: 52,16 resp. 51,94 % C, 3,43 resp. 3,61 % H a 17,37 resp. 17,44 % N.

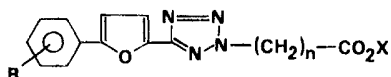
P r í k l a d 17

5-[5-(2-nitrofenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan draselný

Bol pripravený analogickým postupom ako v príklade 16 z 8,58 g (25 mmol) 5-[5-(2-nitrofenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctanu etylového. Výťažok 67%. T.t. 275-277 °C (etanol-voda). Pre $C_{13}H_8KN_5O_5$ vypočítané, resp. nájdené: 44,19 resp. 44,10 % C, 2,28 resp. 2,62 % H a 19,82 resp. 20,02 % N.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. 5-[5-fenyl-2-furyl]tetrazol-2-ylalkánové kyseliny a ich alkalické soli s protizápalovými účinkami všeobecného vzorca I



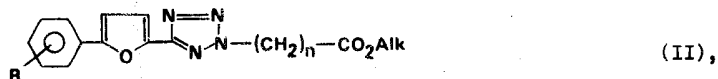
(I),

kde

- X predstavuje vodík, draslík, sodík
R predstavuje vodík, bróm, chlór, metyl, metoxy a nitroskupinu v polohe o-, m-, alebo p-fenylového jadra a n značí 1,2

2. 5-[5-(4-chlórfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctová kyselina
3. 5-[5-(3-chlórfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctová kyselina
4. 5-[5-(2-chlórfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctová kyselina
5. 5-[5-(4-brómfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctová kyselina
6. 5-[5-(4-metoxyfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctová kyselina
7. 5-[5-(3-metylfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctová kyselina
8. 5-[5-(2-nitrofenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctová kyselina
9. 5-[5-(2-metoxyfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctová kyselina
10. 5-[5-fenyl-2-furyl]tetrazol-2-yloctová kyselina
11. 5-[5-(3-chlórfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-ylpropionová kyselina
12. 5-[5-(4-chlórfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan draselný

13. 5-[5-(3-chlórfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan draselný
14. 5-[5-(2-chlórfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan draselný
15. 5-[5-(4-brómfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan draselný
16. 5-[5-(4-metoxifenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan draselný
17. 5-[5-(3-metylfenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan draselný
18. 5-[5-(nitrofenyl)-2-furyl]tetrazol-2-yloctan draselný
19. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa alkylestery 5-[5-fenyl)-2-furyl]tetrazol-2-ylalkánových kyselín všeobecného vzorca II



kde

Alk predstavuje metyl, etyl, n-propyl a

R a n majú ten istý význam ako vo vzorci I, hydrolyzujú pôsobením alkalických hydroxidov vo vodno-alkoholickom, alebo iba alkoholickom prostredí za izolácie alkalickéj soli, alebo prípadného okyselenia alkalickéj soli pôsobením anorganickéj kyseliny.

20. Spôsob podľa bodu 19, vyznačený tým, že sa ako alkalický hydroxid použije hydroxid draselný alebo sodný, s výhodou hydroxid draselný.

21. Spôsob podľa bodu 19, vyznačený tým, že sa ako alkoholického, resp. vodno-alkoholického prostredia použije metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, s výhodou etanol.

22. Spôsob podľa bodu 19, vyznačený tým, že sa hydrolýza uskutočňuje pri teplote 0 °C až 100 °C, resp. 0 °C až teplota varu použitého alkoholu.