

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 149589 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 4055/82

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 231/54

(22) Indleveringsdag: 10 sep 1982

(41) Alm. tilgængelig: 11 mar 1984

(44) Fremlagt: 04 aug 1986

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: *STERLING DRUG INC.; New York, US.

(72) Opfinder: Malcolm Rice *Bell; US.

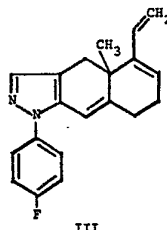
(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af polycycliske pyrazolforbindelser

(57) Sammendrag:

Forbindelserne er lægemidler med anti-inflammatorisk virkning.

1-Ethenyl-6-(4-fluorphenyl)-3,4,9,9a-tetrahydro-9a-methyl-6H-naphtho[2,3-c]pyrazol

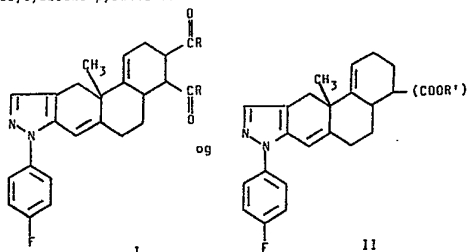


III

er mellemprodukter til brug herfor.

4055-82

Polycycliske pyrazolforbindelser med formlerne

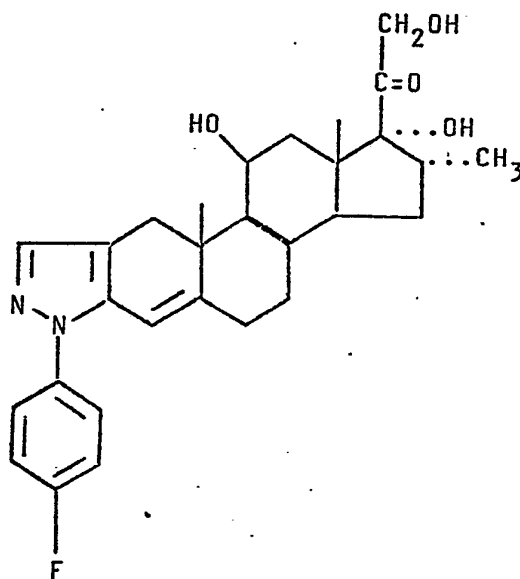


hvor R og R' hver især er alkyl, fremstilles ved omsetning af 1-ethenyl-6-(4-fluorphenyl)-3,4,9,9a-tetrahydro-9a-methyl-6H-naphtho[2,3-c]pyrazol med RCOCH=CHCOR eller $\text{CH}_2=\text{C}(\text{COOR}')_2$.

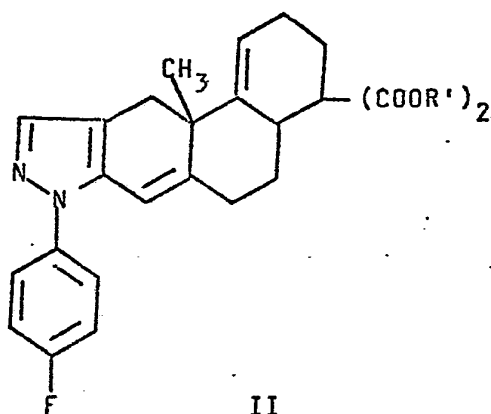
DA 149589 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte polycycliske kondenserede pyrazolforbindelser, der er antiinflammatoriske lægemidler.

- 5 Typisk glucocorticoid-virkning antages normalt ikke at findes hos forbindelser, der ikke er i besiddelse af en intakt steroidkerne. Denne virkning findes derimod ofte hos naturligt forekommende steroider, som f.eks. cortison, hydrocortison og aldosteron, såvel som hos
10 utallige syntetiske modifikationer af disse, der alle indeholder den intakte steroidkerne. Et eksempel på et syntetisk corticalt steroid med kraftig virkning er et fluorphenylpyrazolderivat omtalt af Fried et al., J. Am. Chem. Soc. 85, 236 (1963), med formlen

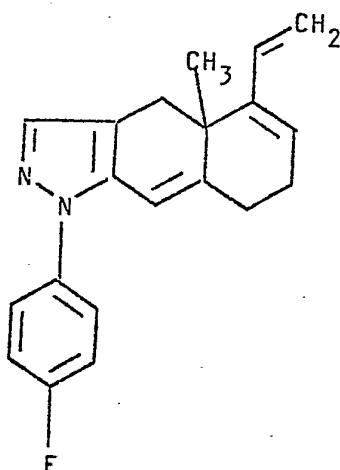


- 15 Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af forbindelser der overraskende udviser glucocorticoid virkning, med formlen:



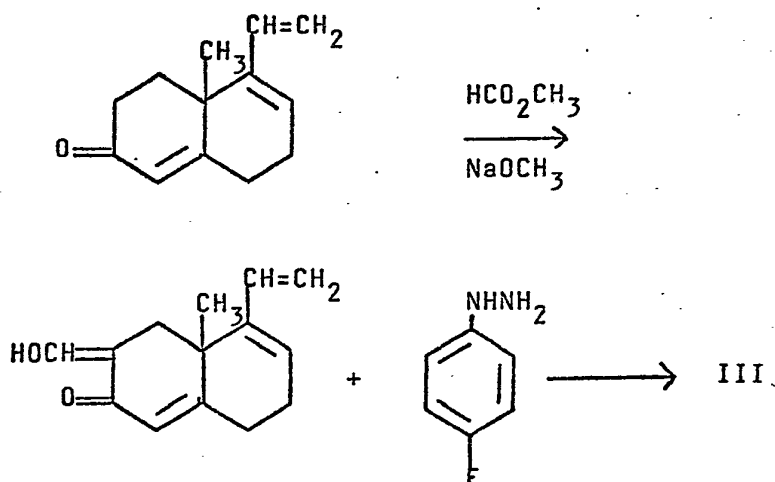
hvor R' betegner lavere alkylgrupper med 1 - 4 carbonatomer, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne. Forbindelserne kan anvendes i et pharmaceutisk præparat til behandling af inflammationer hos pattedyr, dersom præparatet omfatter en anti-inflammatorisk effektiv mængde af forbindelsen med formlen II og et pharmaceutisk acceptabelt bærestof.

Mellemproduktet til brug ved fremstilling af forbindelserne med formlen II, har formlen:



Forbindelserne med formlen II fremstilles ifølge opfindelsen ved at omsætte forbindelsen med formlen III med en forbindelse med formlen $\text{CH}_2=\text{C}(\text{COOR}')_2$.

Mellemproduktet med formlen III fremstilles ud fra det velkendte udgangsmateriale 5-ethenyl-4,4a,7,8-tetrahydro-4a-methyl-2(3H)-naphthalenon (se Bell et al. U.S. patentskrift nr. 4.157.349, 5. juni 1979) efter følgende reaktionsskema:



Trienon-udgangsmaterialet omsættes med methylformiatet i nærværelse af natriummethoxid i et inert opløsningsmiddel, som f.eks. tetrahydrofuran, hvorved der opnås 5-ethenyl-3-hydroxymethylen-4,4a,7,8-tetrahydro-4a-methyl-2(3H)-naphthalenon, og denne forbindelse omsættes herefter med 4-fluorphenylhydrazin eller et syreadditions-salt heraf i nærværelse af eddikesyre, hvorved forbindelsen med formel III opnås.

Forbindelsen med formel II fremstilles ved at opvarme III med et di-laverealkylmethylenmalonat [$\text{CH}_2=\text{C}(\text{COOR}')_2$]. For at undertrykke dienens tendens til at polymerisere kan en ringe mængde af en fri-radikal kædereaktionsin-

hibitor som f.eks. 1,2,3-benzentriol (pyrogallol) tilsættes.

De lavere alkylgrupper R' indeholder et til fire carbonatomer og omfatter f.eks. methyl, ethyl, propyl,
5 isopropyl, butyl og isobutyl.

De omhandlede forbindelser med formlen II udviser en endocrinologisk profil, der er karakteristisk for forbindelser, der er i besiddelse af glucocorticoide egenskaber og systemisk og/eller topisk antiinflammatorisk
10 virkning; se R.H. Silber, The Biology of Anti-inflammatory Steroids, Annals of the New York Academy of Sciences, bind 82, art. 4., p. 821 - 828.

Dersom forbindelserne med formel II administreres peroralt til rotter, forårsager de en signifikant nedgang i vægten af thymus, af binyrerne og af legemsvægtforøgelsen
15 uden forandring af fødeoptagelsen.

Forsøgsmetoderne, der anvendtes til at bestemme de omhandlede forbindelsers biologiske virkning, var følgende:

20 Endocrin profil: Voksne hunrotter med gennemsnitlig legemsvægt på 202 g og en legemsvægtforøgelse på 15 g eller mindre medikamenteredes peroralt med forsøgsforbindelsen i 2 uger. Forsøgsforbindelsen fremstilledes som en opløsning eller suspension i 1 % tragacantgummi eller 0,75 % methylcellulose. Dagen efter sidste
25 medikamentering aflivedes rotterne, og thymuskirtlen og binyrerne fjernedes fra hver rotte og rensedes og vejedes. Legemsvægten og fødeoptagelsen registreredes også.

Anti-inflammatorisk virkning (α -tocopherol blæreforsøget):

Hanrotter, der vejede 120 g, udvalgte til forsøget. Der foretoges en hurtig subcutan injektion af 25 ml
5 luft mellem hver rottes skulderblade. Dette bevirkede, at der dannedes en luftfyldt blære, hvori indsprøjtedes 0,5 ml dl- α -tocopherol. Forsøgsforbindelsen administreredes i daglige doser i 7 dage, idet der begyndtes på den dag, blæren dannedes. De forbindelser, der skulle
10 undersøges, opslæmmedes i 1 % tragacantgummi. 24 timer efter sidste medikamentation uddissekeredes blærerne, og væskevolumenet måltes. Hæmning af væskeexudat er et mål for den anti-inflammatoriske virkning.

De omhandlede forbindelser foreligger til topisk anvendelse i en koncentration på 0,01 - 5,0 vægtprocent
15 af det pågældende præparat og til peroral administrering i en mængde på 1 mg - 100 mg per enhedsdosisform.

Følgende eksempler illustrerer opfindelsen nærmere.

EKSEMPEL 1

20 (a) 5-Ethenyl-3-hydroxymethylen-4,4a,7,8-tetrahydro-4a-methyl-2(3H)-naphthalenon

En opløsning af 50,0 g (0,265 mol) 5-ethenyl-4,4a,7,8-tetrahydro-4a-methyl-2(3H)-naphthalenon i 350 ml tetrahydrofuran afkøledes til -5 °C i et is-methanolbad og
25 omrørtes under nitrogen, medens der tilsattes 57,2 g (1,06 mol) natriummethoxid. Den fremstillede blanding omrørtes i 30 minutter ved -5 °C, og herefter tilsattes langsomt en opløsning af 114 ml (1,85 mol) methylformiat i 100 ml tetrahydrofuran. Blandingen omrørtes natten
30 over ved stuetemperatur, hvorefter den udhældtes på

en blanding af is-vand (1500 ml) og 6 N saltsyre (265 ml). Forbindelsen ekstraheredes med ether, og de forenede ekstrakter vaskedes med vand. Den tørrede ekstrakt tørredes over vandfrit magnesiumsulfat, og koncentreredes i vacuum til opnåelse af en olie. Olien tritureredes med hexan (4 x 250 ml), og de forenede triturerter tørredes over magnesiumsulfat, hvorefter der ved koncentrerings i vacuum opnåedes 55,37 g af en rød olie, der i det væsentlige bestod af ovennævnte forbindelse, hvilket undersøgtes ved proton NMR (PMR) spektraldata.

(b) 1-Ethenyl-6-(4-fluorphenyl)-3,4,9,9a-tetrahydro-9a-methyl-6H-naphtho[2,3-c]pyrazol (III)

4-Fluorphenylhydrazinhydrochlorid (45,85 g, 0,282 mol) og natriumacetat (23,14 g, 0,282 mol) sættes til en opløsning af 55,37 g (0,256 mol) af forbindelsen fremstillet i del (a) ovenfor i 225 ml iseddikesyre. Blandingen omrørtes natten over ved stuetemperatur, og herefter opnåedes ved koncentrerings i vacuum et halvfast stof. Dette materiale opslæmmedes i 1 liter ether, og der filtreredes for at fjerne natriumchlorid. Etherfiltratet vaskedes med vand (4 x 250 ml), med mættet natriumbicarbonat (indtil svag basisk reaktion) og endelig med mættet natriumchlorid (100 ml). Ekstraktet tørredes over vandfrit magnesiumsulfat, der affarvedes med aktivt kul, hvorefter der ved koncentrerings i vacuum opnåedes en olie. Olien tritureredes med 1:2 ether:hexan (3 x 750 ml) til opnåelse af 69,58 g af en mørkebrun olie. En analytisk prøve fremstilledes under anvendelse af high-performance væskechromatografi med 1:3 ether-hexan som opløsningsmiddel. Den opnåede gule olie tritureredes med pentan, hvorved opnåedes 1-ethenyl-6-(4-fluorphenyl)-3,4,9,9a-tetrahydro-9a-methyl-6H-naphtho[2,3-c]pyrazol som et fast gult stof, der smeltede ved 70 - 72 °C, og som var i overensstemmelse med PMR spektret.

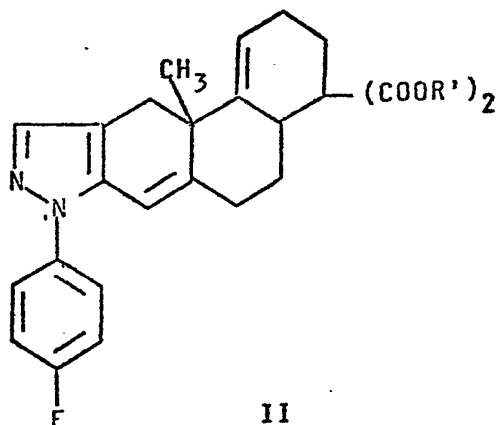
EKSEMPEL 2

Diethyl 8-(4-fluorphenyl)-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahydro-
11a-methyl-8H-phenanthro[2,3-c]pyrazol-4,4-dicarboxylat
(II; $R' = CH_2CH_3$).

- 5 En opløsning af 25,81 g (0,084 mol) 1-ethenyl-6-(4-fluor-phenyl)-3,4,9,9a-tetrahydro-9a-methyl-6H-naphtho [2,3-c]-pyrazol, 18,1 g (0,105 mol) diethylmethylenmalonat og 500 mg 1,2,3-benzentriol i 200 ml xylen opvarmedes i 20 timer med tilbagesvaling. Den afkølede reaktions-
- 10 blanding filtreredes gennem silicagel, og der koncentre-redes i vacuum til opnåelse af 41,93 g af en brun olie. Olien rensedes under anvendelse af high-performance væskechromatografi med 3,97 ml ethylacetat- CH_2Cl_2 efter-fulgt af omkrystallisation med methanol, hvorved opnåedes
- 15 10,98 g diethyl-8-(4-fluorphenyl)-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahydro-11a-methyl-8H-phenanthro[2,3-c]pyrazol-4,4-di-carboxylat som et farveløst fast stof med smeltepunkt 133 - 135 °C. PMR spektret var i overensstemmelse med den antagne opbygning.
- 20 Ved den endocrine profilbestemmelse forårsagede forbin-delse II ($R' = CH_2CH_3$) i en dosis på 100 mg/kg en 80 procents reduktion af thymusvægten, en 47 procents reduk-tion af binyrevægten og en 186 procents reduktion af legemsvægten i forhold til kontrollerne. Forbindelsen
- 25 II ($R' = CH_2CH_3$) var inaktiv i α -tocopherolblæreforsøget i 100 mg/kg.

P a t e n t k r a v :

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af polycycliske pyrazolforbindelser med formlen II



5 hvori R' betegner alkyl med 1 - 4 C-atomer, k e n d e -
t e g n e t ved, at 1-ethenyl-6-(4-fluorphenyl)-3,4,9,9a-
tetrahydro-9a-methyl-6H-naphtho[2,3-c]pyrazol omsættes
med en forbindelse med formlen $\text{CH}_2=\text{C}(\text{COOR}')_2$, hvori
R' er som ovenfor angivet.

10 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af
diethyl-8-(4-fluorphenyl)-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahydro-
11a-methyl-8H-phenanthro[2,3-c]pyrazol-4,4-dicarboxylat,
k e n d e t e g n e t ved, at 1-ethenyl-6-(4-fluor-
phenyl)-3,4,9,9a-tetrahydro-9a-methyl-6H-naphtho[2,3-c]-
pyrazol omsættes med diethylmethylenmalonat.

Fremdragne publikationer:

EP offentliggørelsesskrift nr. 58841
US patent nr. 4307102