



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 09.10.1969 (P. 136239)

Pierwszeństwo: 21.08.1969 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 31.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.03.1976

MKP C07c 103/74
103/30
103/19

Int. Cl.²
C07c 103/737
C07c 103/30

CZYTELNIKA

Urząd Patentowy
P. R. L.

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów α -fenylołuszczowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów α -fenylołuszczowych o ogólnym wzorze 1, w którym R' oznacza niższy rodnik alkilowy, R oznacza rodnik 1-cykloalkenyłowy o 5—7 członach pierścienia, Ph oznacza rodnik o- lub p-fenyłowy, a każdy z symboli R₁ i R₂ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy ich soli.

Do niższych rodników alkilowych R₁ i/lub R₂ zalicza się np. rodnik metylowy, etylowy, propylowy lub izopropylowy, albo proste lub rozgałęzione, w dowolnym położeniu związane rodniki butylowe, pentylowe lub heksylowe.

Jako występujące w amidzie podstawniki R' wchodzi w rachubę zwłaszcza rodniki metylowe, etylowe, n-propylowe lub izopropylowe albo proste lub rozgałęzione, w dowolnym położeniu związane rodniki butylowe, pentylowe, heksylowe lub heptyłowe.

Te nowe związki mają cenne własności farmakologiczne, przede wszystkim działanie przeciwbólowe, takie jak działanie uśmierzające wobec receptorów bólowych oraz działanie przeciwzapalne. I tak wykazują one w teście Writhinga na myszy po doustnym zaaplikowaniu dawki 1—200 mg/kg, zwłaszcza 10—200 mg/kg, wyraźne działanie uśmierzające wobec receptorów bólowych, względnie w kaolinowym teście obrzęku na łapce szczura, po doustnym zaaplikowaniu dawki 1—200 mg/kg, wyraźne działanie przeciwzapalne.

2

Nowe związki są również cennymi produktami pośrednimi dla otrzymania innych użytecznych substancji, zwłaszcza związków farmakologicznie czynnych.

5 Nowe związki można na przykład zastosować do otrzymania odpowiednich, opisanych już w literaturze związków cykloalkilowych, redukując w zwykły sposób rodniki 1-cykloalkenyłowe do cykloalkilowych, na przykład na drodze katalicznej redukcji.

10 Szczególnie silnym działaniem przeciwzapalnym i przeciwbólowym charakteryzują się związki o wzorze 1, w którym R' oznacza rodnik 1-cykloalkenyłowy o 6 lub 7 członach pierścienia, Ph oznacza rodnik p-fenylenowy, R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy, R₂ oznacza atom wodoru, a R' oznacza niższą grupę alkilową, taką jak grupa metylowa.

15 Nowe związki wytwarza się sposobem według wynalazku, analogicznym do znanych sposobów postępowania.

20 Ketoksym o wzorze 2, w którym R, Ph, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a R' oznacza rodnik alkilowy, przegrupowuje się za pomocą kwasnych środków do N-alkilamidu o wzorze 1.

25 Przegrupowanie można przeprowadzić w znany sposób, na przykład na drodze przegrupowania Beckmanna, przy czym skutek wewnątrzcząsteczkowego dysproporcjonowania grupa HO—N=CR' — utlenia się do grupy N-alkilokarbamoilowej.

W tym celu tworzy się ketoksym, korzystnie na drodze reakcji odpowiedniego ketonu o wzorze 3 z hydroksyloaminą, i przegrupowuje się ten oksym w znany sposób, na przykład za pomocą kwasu siarkowego lub pięciochloru fosforu. Jako równoważne należy patraktować utlenianie grup o wzorze $R'-CO-$ na drodze reakcji Schmidta za pomocą kwasu azotowodorowego, korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak benzen, i silnego kwasu, przede wszystkim kwasu siarkowego, przy czym również powstaje podstawiony amid kwasu.

W otrzymanych związkach można w zakresie definicji produktu końcowego wprowadzać, przekształcać lub odszczepiać podstawniki.

Zależnie do warunków sposobu i substancji wyjściowej otrzymuje się sobotwórcze produkty końcowe ewentualnie w postaci wolnej lub w postaci ich soli, które w zwykły sposób można przekształcać wzajemnie jedna w drugą lub w inne mole. Tak otrzymuje się produkty końcowe o charakterze zasadowym w postaci wolnej lub w postaci ich soli. Sole zasadowych produktów końcowych można przeprowadzić w znany sposób, na przykład za pomocą alkaliów lub jonitów, w wolne zasady. Z tych ostatnich można uzyskać sole na drodze reakcji z organicznymi lub nieorganicznymi kwasami, zwłaszcza takimi, które nadają się do otrzymania soli dopuszczalnych farmakologicznie, na przykład z takimi jak kwasy chlorowcowodorowe, siarkowe, fosforowe, azotowy, nadchlorowy, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne karboksylowe lub sulfonowe, jak mrowkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy lub pirogronowy: fenylooctowy, benzoesowy, p-amino-benzoesowy, antranilowy, b-hydroksybenzoesowy, p-aminosalicylowy lub p-aminosalicylowy, embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etyleno-sulfonowy, halogenobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy lub sulfanilowy, metionina lub tryptofan, lizyna lub arginina.

Sole mogą być również stosowane do oczyszczania nowych związków, na przykład przez przeprowadzenie wolnych związków w ich sole, wyodrębnienie soli i ponowne przeprowadzenie soli w wolne związki. Ze względu na ścisłą zależność między nowymi związkami w postaci wolnej i w postaci ich soli w niniejszym opisie określenie wolny związek obejmuje również odpowiednie sole tego związku.

Zależnie od zastosowanych produktów wyjściowych, jak i drogi postępowania sposobem według wynalazku oraz ilości asymetrycznych atomów węgla, można wytworzyć nowe związki w postaci enancjomerów, racematów lub mieszanin izomerów, np. mieszaniny racematów.

Otrzymane mieszaniny izomerów (racematów) można rozdzielić na podstawie różnic fizyczno-chemicznych ich składników w znany sposób na oba stereoisomeryczne (diastereomeryczne) czyste izomery (na przykład racematy), na przykład za

pomocą chromatografii i/lub frakcjonowanej krystalizacji.

Otrzymane racematy można rozszczepić według znanych metod, na przykład przez krystalizację z rozpuszczalnika optycznie aktywnego lub za pomocą mikro-organizmów.

Otrzymane racematy zasadowych związków rozszczepić można także na drodze reakcji z optycznie aktywnym kwasem tworzącym sole ze związkiem racemicznym i rozdzielania w ten sposób otrzymanych soli, na przykład na podstawie ich różnych rozpuszczalności, na diastereomary, z których uwolnić można antypody przez działanie odpowiednich środków. Szczególnie stosowane optycznie aktywne kwasy stanowią na przykład powstać C— lub L kwasów takich jak winowego, o-toluenowinowego, jabłkowego, migdałowego, kamforosulfonowego lub kwasu chinowego.

Wynalazek dotyczy również tych postaci postępowania, w których jako substrat stosuje się związek otrzymany jako produkt pośredni na jakimkolwiek etapie procesu i przeprowadza brakujące etapy sposobu, albo przerywa się postępowanie na jakimkolwiek etapie, albo wytwarza się substancję wyjściową w warunkach reakcji, albo składni reakcji wprowadza się ewentualnie w postaci jego soli.

W sposobie według wynalazku celowo stosuje się takie substraty, które prowadzą do otrzymania wyżej omówionych grup produktów końcowych, zwłaszcza do otrzymania specjalnie korzystnych produktów końcowych.

Związki wyjściowe są albo znane, albo jeżeli są nowe, to mogą być otrzymane znanymi sposobami.

Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie na przykład w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają je w postaci wodnej lub ewentualnie w postaci ich soli, zwłaszcza dopuszczalnych farmakologicznie soli metali alkalicznych, w mieszaninie na przykład nadającym się do stosowania dojelitowego i pozajelitowego lub miejscowego, nośnikiem organicznym lub nieorganicznym, stałym lub ciekłym. W celu otrzymania takich preparatów stosuje się takie nośniki, które nie reagują z nowymi związkami, jak na przykład woda, żelatyna, laktoza, skrobia, alkohol stearylowy, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma, glikole propylenowe, wazelina lub inne znane nośniki leków.

Preparaty farmaceutyczne mogą być na przykład w postaci tabletek, drażetek-kapsulek, czopek, kremów, maści albo w postaci płynnej, jako roztwór, na przykład eliksyr lub syrop, suspensji lub emulsji. W danym przypadku są one sterylizowane i/lub zawierają substancje pomocnicze, środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, pośredniczące w rozpuszczaniu lub sole dla zmiany ciśnienia osmotycznego albo substancje buforowe. Mogą także zawierać inne lecznicze cenne substancje. Preparaty farmaceutyczne sporządza się znanymi sposobami.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku. W przykładzie temperaturę wyrażono w stopniach Celsjusza.

Przykład. Do 10,0 chlorku kwasu p-tolueno-

sulfonowego w 100 ml absolutnej pirydyny wkrapla się powoli, mieszając, 12,2 g oksymu 3-[p-(1-cykloheksenylo)fenylo]-2-butanonu w 20 ml pirydyny, po czym pozostawia się przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się 1 ml wody i ogrzewa w ciągu 10 godzin w temperaturze 80°. Mieszaninę rozdziela się pomiędzy 3 porcje 500 ml wody i 500 ml chlorku metylenu, fazy organiczne przemywa się 2n kwasem solnym i wodą, suszy pod siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Z metanolu-wody krystalizuje metyloamid kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)fenylo]-propionowego o wzorze 4 w postaci płytek w rodzaju miki o temperaturze topnienia 119—121°.

Stosowany jako związek wyjściowy oksym 3-[p-(1-cykloheksenylo)fenylo]-2-butanonu można otrzymać w następujący sposób.

Rozpuszcza się 29 g 1-chloro-3-[p-(1-cykloheksenylo)fenylo]-2-butanonu o temperaturze topnienia 66—67° i 20 g sproszkowanego jodku potasu w 250 ml lodowatego kwasu octowego. Do mieszaniny tej wprowadza się porcjami, mieszając, 100 g pyłku cynkowego. Miesza się przez noc w temperaturze pokojowej, po czym mieszaninę reakcyjną sączy się. Przesącz odparowuje się w wysokiej próżni, a pozostałość rozdziela trzykrotnie pomiędzy 500 ml chlorku metylenu i 500 ml wody. Warstwy w chlorku metylenu wymywa się do odczynu obojętnego, suszy i odparowuje, a pozostałość destyluje w temperaturze 95—98° (0,05 mm Hg), otrzymując 3-[p-(1-cykloheksenylo)fenylo]-2-butanon w postaci oleju.

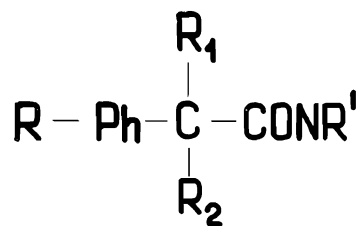
18 g tego ketonu, 18 g chlorowodoru hydroksyl-

aminy i 18 g octanu sodowego ogrzewa się do wrzenia w 100 ml etanolu. Do gorącego roztworu wprowadza się wodę aż do całkowitego rozpuszczenia osadu. Następnie pozostawia się w ciągu dalszych 10 minut w temperaturze 80° i zadaje wodą do wystąpienia zmętnienia. Przy ochłodzeniu krystalizuje oksym 3-[p-(1-cykloheksenylo)fenylo]-2-butanonu w postaci długich igieł o temperaturze topnienia 128—130°.

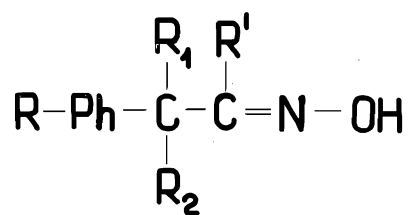
Analogicznie można wytworzyć: N-metylo-amid kwasu α -[p-(1-cykloheptenylo)fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 115—118° oraz N-propylo-amid kwasu α -[p-(1-cyklopentenylo)fenylo]-octowego o temperaturze wrzenia 143—154°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów α -fenylołuszczowych o ogólnym wzorze 1, w którym R' oznacza niższy rodnik alkilowy, R rodnik 1-cykloalkenyloowy o 5—7 członach pierścienia, Ph oznacza rodnik o- lub p-fenyleneowy, a każdy z symboli R₁ i R₂ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, lub ich soli, **znamienny tym**, że oksym ketonu o ogólnym wzorze 2, w którym R, Ph, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a R' oznacza rodnik alkilowy, przegrupowuje się za pomocą kwaśnych środków i ewentualnie otrzymane mieszaniny izomerów (mieszaniny racemiczne) rozszczepia się na czyste racematy, i/lub otrzymane wolne związki przekształca się w ich sole, lub otrzymane sole przekształca się w wolne związki.



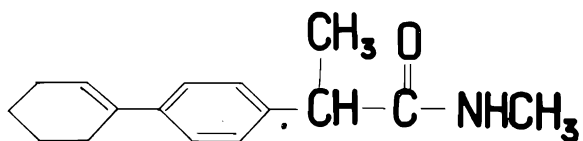
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4

