



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

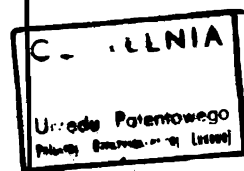
Zgłoszono: 03.04.80 (P. 230342)

Pierwszeństwo: 05.04.79 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 03.01.81

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1984

Int. Cl.⁸ C07D 309/38



Twórcy wynalazku: Barry Peter Clark, William James Ross, Alec Todd

Uprawniony z patentu: Lilly Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piranonu-4

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych piranonu-4.

Pewne pochodne piranonu-4 znane są już z literatury. Związki tego typu opisano np. w Annalen 453, 148 (1927), J. Chem. Soc. 3663 (1956), Arch. Pharm. 308 (1975), Agnew. Chem. Internat. Edit. 1, 527 (1965) i J. Org. Chem. 28, 2266 (1963) oraz 30, 4263 (1965). Nie badano jednak właściwości farmakologicznych tych związków i nie przypisywano im jakiegokolwiek użytecznego działania biologicznego.

Obecnie odkryto, że pewne nowe pochodne piranonu-4 wytwarzane sposobem według wynalazku mają szerokie zastosowanie jako środki farmakologiczne, zwłaszcza w leczeniu stanów nagłej nadwrażliwości.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe pochodne piranonu-4 o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę o wzorze COOR⁵, w którym R⁵ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—8 atomach węgla, R² oznacza grupę fenyłową ewentualnie podstawioną jednym lub więcej niż jednym podstawnikiem będącym atomem chlorowca, grupą alkilową o 1—6 atomach węgla, grupą alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupą hydroksylową, grupą benzylksylową, grupą nitrową, grupą trójfliuorometylową, grupą karboksylową, grupą alkilosulfinyłową o 1—4 atomach węgla, grupą alkilosulfonyłową o 1—4 atomach węgla, grupą o wzorze N(R³)₂, grupą o wzorze NHCOR⁵ lub grupą o wzorze SR³, R³ oznacza atom chlorowca lub grupę hydroksylową, a R⁴ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6

2

atomach węgla lub atom chlorowca, a także sole tych związków.

Cechą sposobu według wynalazku jest to, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenia, a R⁶ ma takie znaczenie, jak podstawnik R³, poddaje się reakcji z kwasem. Związki o wzorze 1, a także farmakologicznie dopuszczalne sole tych związków, po połączeniu z farmakologicznie dopuszczalnym nośnikiem tworzą preparaty farmakologiczne użyteczne w leczeniu nagłej nadwrażliwości.

Określenie „grupa alkilowa” oznacza prostolaniczne i rozgałęzione grupy alkilowe, np. grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową, II-rz. butylową, III-rz. butylową, n-pentylową, n-heksylową, n-heptyłową i n-okryłową, przy czym grupa alkilowa korzystnie zawiera 1—4 atomy węgla, a najkorzystniej jest nią grupa metylowa lub etylowa.

W przypadku gdy R¹ oznacza grupę o wzorze COOR⁵, w którym R⁵ oznacza grupę alkilową, to grupą alkilową stanowiącą podstawnik R⁵ może być także podstawiona grupa alkilowa, którą należy uważać za równoważną grupie alkilowej, jako że często zachodzi jedynie potrzeba przyłączenia ugrupowania estrowego, które łatwo się odszczepia, aby uzyskać wolny kwas. Przykładami takich podstawionych grup alkilowych są grupa acetoksymetylowa, metylotiometylowa, metylosulfinyłometylowa i metylosulfonyłometylowa.

Określenie „atom chlorowca” oznacza atom fluoru, chloru, bromu lub jodu, a zwłaszcza atom chloru lub bromu.

Określenie „podstawiona grupa fenyłowa” oznacza, że w pierścieniu znajduje się jeden podstawnik lub więcej podstawników, np. 1—3 podstawników, a korzystnie 1 podstawnik. Grupą alkoksylową o 1—4 atomach węgla jest grupa o wzorze $-OR$, w którym R oznacza jedną z wymienionych powyżej grup alkilowych, a zwłaszcza grupa metoksylowa lub etoksylowa. Grupą o wzorze $N(R^5)$ jest grupa aminowa względnie grupa alkiloaminowa lub dialkiloaminowa, gdy jeden z podstawników R^5 oznacza grupę alkilową lub oba podstawniki R^5 oznaczają grupy alkilowe, takie jak grupa metylowa lub etylowa. Korzystnym przykładem grupy o wzorze $NHCOR^5$ jest grupa acetamidowa, to jest grupa, w której R^5 oznacza grupę metylową. W przypadku takich podstawników jak grupa alkilosulfinylowa i grupa alkilosulfonylowa korzystnymi grupami alkilowymi są grupa metylowa i etylowa. W grupie o wzorze R^5S podstawnik R^5 również korzystnie oznacza grupę metylową lub etylową.

Grupą R^2 jest korzystnie grupa fenyłowa, która zawiera jeden podstawnik będący atomem chlorowca, grupą alkilową lub grupą alkoksylową lub więcej takich podstawników.

Wzorem 1 objęte są również sole, np. sole związków, w których R^1 oznacza grupę karboksylową lub grupę 5-tetrazolilową lub związków, w których kwasowe lub zasadowe grupy przyłączone są do podstawnika R^2 .

Addycyjnymi solami kwasów są korzystnie farmakologicznie dopuszczalne, nietoksyczne sole addycyjne z odpowiednimi kwasami, takie jak sole kwasów nieorganicznych, np. sole kwasu solnego, bromowodorowego, azotowego, siarkowego i fosforowego, względnie sole kwasów organicznych, np. sole kwasu glikolowego, maleinowego, hydroksymaleinowego, fumarowego, jabłkowego, winowego, cytrynowego, salicylowego, o-acetoksybenzoesowego, nikotynowego lub izonikotynowego, albo też organicznych kwasów sulfonowych, np. kwasu metanosulfonowego, etynosulfonowego, 2-hydroksyetaniosulfonowego, p-toluenosulfonowego lub 2-hydroksynaftalenosulfonowego. Solami związków kwasowych są korzystnie farmakologicznie dopuszczalne nietoksyczne sole z odpowiednimi zasadami mineralnymi, takimi jak wodorotlenki metali alkalicznych, a zwłaszcza sole sodowe i potasowe, względnie wodorotlenki metali ziem alkalicznych, zwłaszcza sole wapniowe, lub też sole z zasadami organicznymi, takimi jak aminy.

Nowymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku są nie tylko sole farmakologicznie dopuszczalne, ale także inne sole, np. sole kwasu pikrynowego lub szczawiowego. Sole te mogą służyć jako związki pośrednie w procesie oczyszczania lub przy wytwarzaniu innych soli, np. soli farmakologicznie dopuszczalnych i są użyteczne dla potrzeb identyfikacji określania właściwości oraz oczyszczania.

Korzystnymi związkami o wzorze 1 są grupy związków wykazujące jedną lub więcej z następujących cech:

- R^1 oznacza zwłaszcza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla,
- R^2 oznacza ewentualnie podstawioną grupę fenyłową,
- R^3 oznacza podstawioną grupę fenyłową zawierającą jako jedyny podstawnik atom chlorowca, grupę metylową lub grupę metoksylową,
- R^4 oznacza atom wodoru lub atom chlorowca,
- R^4 oznacza atom chlorowca.

Reakcję związku o wzorze 2 z kwasem korzystnie prowadzi się w temperaturze $0-110^\circ C$. W wyniku działania kwasem nienukleofilowym, np. kwasem mrówkowym lub nadchlorowym, otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym R^3 oznacza grupę hydroksylową.

W wyniku działania chlorowcowodorem otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym R^3 oznacza atom chlorowca, przy czym stosując łagodne warunki reakcji uzyskuje się ester, a przy ostrzejszych warunkach kwas, jak to przedstawia schemat.

Wyjściowy związek o wzorze 2 można otrzymywać działając środkiem utleniającym, np. nadtlenkiem wodoru, na odpowiedni 5-benzoilopiranon o wzorze 3, w którym R^4 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie.

Pochodne piranonu-4 o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole są użyteczne w leczeniu i profilaktyce chorób na tle nagłej nadwrażliwości, włącznie z astmą, a także w łagodzeniu status asthmaticus. Wykazują one niską toksyczność.

Działanie to zostało dowiedzione w próbie na świnkach morskich przy użyciu „testu na rozdrobnionym płucu świnki morskiej” opisanego przez Mongara i Schilda w Journal of Physiology (Londyn) 131, 207 (1956) oraz Glocklehursta w Journal of Physiology (Londyn) 151, 416 (1960), a także przy użyciu „testu Harxheimera” opisanego w Journal of Physiology (Londyn) 117, 251 (1952). Przykładowo związki te powodują ponad 15% zahamowania uwalniania mediatora w „teście na rozdrobnionym płucu świnki morskiej”. W „teście Harxheimera” opartym na wywoływaniu u świnki morskiej alergicznego skurczu oskrzeli, bardzo przypominającego atak astmy u człowieka, działanie związków o wzorze 1 występowało przy dawkach 25—200 mg/kg.

Związki o wzorze 1 można podawać różnymi drogami, jakkolwiek ich szczególną cechą jest to, że bardzo skutecznie działają przy podawaniu doustnym. Tak więc związki o wzorze 1 można podawać doustnie, doobyttniczo, miejscowo i poza jelitowo, np. w zastrzyku, przy czym zazwyczaj stosuje się je w postaci preparatów farmakologicznych. Preparaty takie sporządza się metodami znanymi w farmacji, przy czym zawierają one co najmniej jeden związek o wzorze 1 stanowiący substancję czynną lub sól tego związku oraz farmakologicznie dopuszczalny nośnik.

W celu otrzymania preparatu substancję czynną miesza się zwykle z nośnikiem lub rozcieńcza się ją z nośnikiem, albo też zamyka się ją w nośniku mającym postać kapsułki, saszetki, papierka lub innego pojemnika. Gdy nośnik służy jako rozcieńczalnik może mieć on postać stałą, półstałą lub płynną, służącą jako zaróbka substancji czynnej. Tak więc preparaty mogą mieć postać tabletek, tabletek do ssania, saszetek, kapsulek opłatkowych, eliksiru, zawiesin, aerozoli (w stanie stałym lub w ciełym medium), maści zawierających np. do 10% wagowych substancji czynnej, miękkich i twardych kapsulek żelatynowych, czopków, zawiesin do wstrzyknięć i jałowo opakowanych proszków.

Przykładami odpowiednich nośników są laktoza, dekstroza, sacharoza, sorbitol, mannitol, skrobia, guma arabska, fosforan wapniowy, alginiany, tragakant, żelatyna, ulepek, metylceluloza, hydroksybenzoesan metylu i propylu, talk, stearynian magnezu i olej mineralny. Preparaty można sporządzać tak, by uzyskać szybkie, przedłużone lub podtrzymujące uwalnianie substancji czynnej po podaniu leku pacjentowi.

Preparaty sporządza się korzystnie w postaci dawek jednostkowych, zawierających 5—500 mg, a częściej 25—200 mg substancji czynnej. Określenie „dawka jednostkowa” oznacza oddzielne dawki, odpowiednie jako dawki pojedyncze do podawania ludziom lub zwierzętom, z których każda zawiera ściśle określoną ilość substancji czynnej obliczoną tak, by uzyskać żądany efekt terapeutyczny, a także żądany farmaceutyczny nośnik.

Związki o wzorze 1 działają skutecznie w szerokim zakresie dawek. Przykładowo zwykła dawka dzienna wynosi 0,5—300 mg/kg w leczeniu dorosłych, a częściej 5—100 mg/kg. Należy jednak zrozumieć, że podawaną ilość substancji czynnej określać musi lekarz w zależności od takich warunków, jak leczony stan chorobowy, rodzaj związku i metoda jego podawania.

Sposób według wynalazku ilustrują przykłady.

Przykład I. 5-chloro-4-keto-6-fenyl-4H-piranokarboksylan-2 etylu.

Mieszaninę 16,2 g benzoiloacetanu i 16,2 dwumetyloacetanu dwumetyloformamidu ogrzewa się mieszając na łaźni olejowej w temperaturze 80°C w ciągu 40 minut. Substancje lotne usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość krystalizuje się z eteru, otrzymując 2-(dwumetyloaminometylano-1-fenylbutanodion-1,3 o temperaturze topnienia 81—83°C.

Roztwór 19,0 g tej aminy i 23,8 ml szczawianu etylu w 120 ml etanolu dodaje się do roztworu etanolanu sodu sporządzonego przez rozpuszczenie 3,0 g sodu w 60 ml etanolu. Roztwór miesza się w ciągu 6 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie zakwasza 100 ml 5 M kwasu solnego. Mieszaninę pozostawia się na noc, a następnie oziębia i rozcieńcza 300 ml wody, otrzymując 5-benzoilo-4-keto-4H-piranokarboksylan-2 etylu w postaci jasnych kryształów o temperaturze topnienia 84—86°C.

Do roztworu 5,4 g tego estru w 80 ml dwumetyloformamidu dodaje się w temperaturze 0—5°C i w trakcie mieszania 2,0 g stałego octanu sodu, a następnie w ciągu 15 minut wkrapla się 10 ml 30% nadtlenu wodoru i mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 0—5°C, po czym rozcieńcza się ją 240 ml wody. Stały produkt suszy się i rekrytalizuje z mieszaniny eteru i eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40—60°C, otrzymując 6-benzoilo-5-keto-2,7-dwuoksabicyklo-[4.1.0]hepteno-3-karboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 96—98°C.

Roztwór 1,9 g tego związku w 30 ml dioksanu i 10 ml kwasu solnego ogrzewa się w temperaturze 55—60°C w ciągu 1,5 godziny, chłodzi, rozcieńcza wodą i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt przemycia się roztworem wodorowęglanu sodowego, suszy i odparowuje, a stałą pozostałość rekrytalizuje się z mieszaniny eteru i eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40—60°C, otrzymując tytułowy produkt o temperaturze topnienia 103—105°C.

Przykład II. 5-hydroksy-4-keto-6-fenyl-4H-piranokarboksylan-2 etylu.

Roztwór 3,5 g 6-benzoilo-5-keto-2,7-dwuoksabicy-

klo [4.1.0] heptano-5-karboksylanu-3 etylu w 50 ml 98—100% kwasu mrówkowego ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny, chłodzi, rozcieńcza wodą i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt przemycia się nadmiarem roztworu wodorowęglanu sodowego, suszy i odparowuje, a stałą pozostałość krystalizuje się dwukrotnie z mieszaniny chloroformu i eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C, otrzymując tytułowy produkt o temperaturze topnienia 155—157°C.

Przykład III. 6-(4-chlorofenyl)-5-hydroksy-4-keto-4H-piranokarboksylan-2 etylu.

Metodą zbliżoną do podanej w przykładzie I wytwarza się 6-(4-chlorobenzoylo)-5-keto-2,7-dwuoksabicyklo [4.1.0]-hepteno-3-karboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 100°C i poddaje się go reakcji z kwasem mrówkowym metodą z przykładu II, otrzymując tytułowy produkt o temperaturze topnienia 157—159°C.

Przykład IV. Kwas 5-chloro-4-keto-6-fenyl-4H-piranokarboksylan-2.

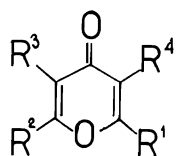
Roztwór 2,9 g sporządzonego jak w przykładzie I 6-benzoilo-5-keto-2,7-dwuoksabicyklo [4.1.0] hepteno-3-karboksylanu-3 etylu w 30 ml dioksanu i 10 ml stężonego kwasu solnego ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, a następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Stałą pozostałość krystalizuje się z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego o temperaturze 60—80°C, a następnie z mieszaniny dioksanu i wody, otrzymując tytułowy produkt topniejący z rozkładem w temperaturze 216—218°C.

Przykład V. Kwas 6-(4-chlorofenyl)-5-hydroksy-4-keto-4H-piranokarboksylan-2.

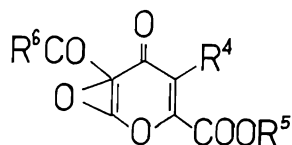
Powyższy związek, topniejący z rozkładem w temperaturze 255—256°C, otrzymuje się metodą opisaną w przykładzie IV.

Zastrzeżenie patentowe

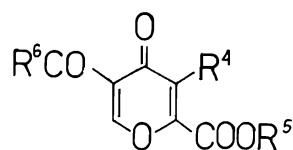
Sposób wytwarzania nowych pochodnych piranonu-4 o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę o wzorze $COOR^5$, w którym R^5 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—8 atomach węgla, R^2 oznacza grupę fenyłową ewentualnie podstawioną jednym lub więcej niż jednym podstawnikiem będącym atomem chlorowca, grupą alkilową o 1—6 atomach węgla, grupą alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupą hydroksylową, grupą benzyloksylową, grupą nitrową, grupą trójfluorometylową, grupą karboksylową, grupą alkilosulfinylową o 1—4 atomach węgla, grupą alkilosulfonylową o 1—4 atomach węgla, grupą o wzorze $N(R^5)$, grupą o wzorze $NHCO R^5$ lub grupą o wzorze SR^5 , R^3 oznacza atom chlorowca lub grupę hydroksylową, a R^4 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla lub atom chlorowca, a także soli tych związków, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^4 , R^5 mają wyżej podane znaczenie, a R^6 ma takie znaczenie, jak określony wyżej podstawnik R^2 , poddaje się reakcji z kwasem.



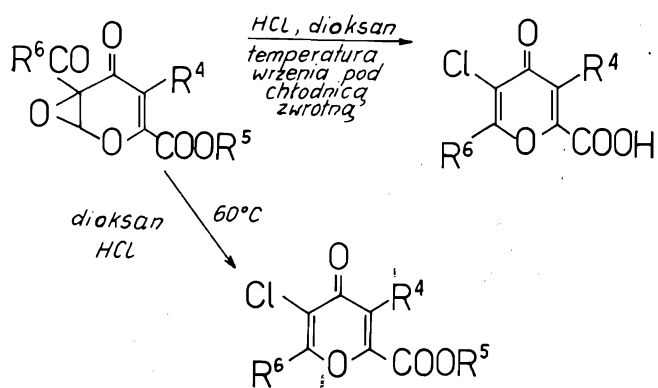
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



Schemat