

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **148083 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 2625/75

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 D 307/77**

(22) Indleveringsdag: 11 jun 1975

(41) Alm. tilgængelig: 13 dec 1975

(44) Fremlagt: 25 feb 1985

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: 12 jun 1974 GB 26078/74

(71) Ansøger: *SCHIAPPARELLI FARMACEUTICI S.P.A.; Torino, IT.

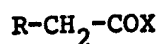
(72) Opfinder: Gian Franco *Tamagnone; IT, Franco de *Marchi; IT.

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af aryled-
dikesyreforbindelser**

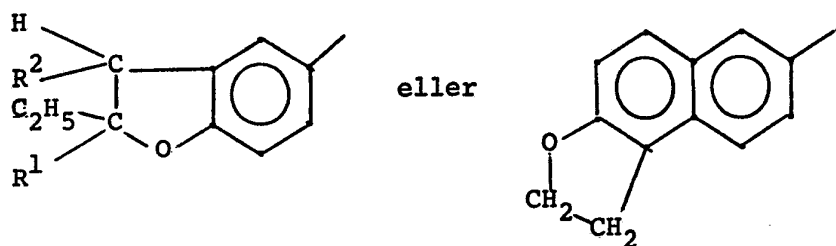
DK 148083 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte aryledikesyreforbindelser med forbedret antiinflammatorisk virkning og med den almene formel



XI

hvor R er en gruppe med den almene formel



hvor X er OH, OCH₃ eller OC₂H₅ og R¹ og R², der kan være ens eller forskellige, hver er H, CH₃, C₂H₅ eller C₃H₇, eller et vandopløseligt farmaceutisk acceptabelt salt deraf. Bredt defineret tilhører de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser derfor forbindelsestyperne: benzofuranyl- eller naftofuranyl-eddikesyrer eller de ovennævnte syrers salte eller estere.

Eksempler på de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er: 2,3-dihydro-2-ætylbenzofuran-5-yl-eddikesyre jfr. eksempel 1, og 1,2-dihydronafto[2,1-b]furan-7-yl-eddikesyre jfr. eksempel 2, og estre og salte deraf af den i krav 1's indledning angivne art.

Det har vist sig at de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har vigtige antiinflammatoriske egenskaber og en lav toxicitet, hvilket gør dem særligt værdifulde som antiinflammatoriske midler. Disse forbindelser tolereres også udmærket ved forlænget indgift i høje doser og har også antipyretisk og analgetisk virkning.

Forbindelserne fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne, ved indføring af syredelen på de heterocykliske kerner, som fremstilledes ifølge kendte metoder. Følgende metode kan anvendes til syntese af de heterocyklisk substituerede eddikesyrer:

Acetylering af den som udgangsmateriale anvendte heterocykliske ring med eddikesyreanhydrid og aluminiumklorid i nitrobenzen, efterfølgende behandling af den resulterende keton med svovl og morfolin under tilbagesvaling og hydrolyse

af det som mellemprodukt fremkomne acetotiomorfolid-derivat med vandigt natriumhydroxyd.

Saltene af de omhandlede syrer kan vindes ved omsætning af syrerne med de tilsvarende baser. De foretrukne salte er alkalimetalsaltene, navnlig natriumsaltet. Som organiske basesalte foretrækkes særligt dem der er afledt af triætanolamin, N-metylglukamin og arginin.

De omhandlede hidtil ukendte estere kan vindes ved forestring under almindelige betingelser af de heterocyklisk substituerede eddikesyrer med de tilsvarende alkoholer.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er særligt velegnet til fast, oral indgift (tabletter, kapsler, piller) og rektal indgift (suppositorier), selvom de også kan oparbejdes til flydende, oral indgift (sirupper) og parenteral indgift. Enhedsdosen ligger sædvanligvis mellem 25 mg og 250 mg for tabletter, kapsler, og piller, og fra 50 til 500 mg pr. suppositorie. Lavere doser kan anvendes til pædiatrisk brug.

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

Eksempel 1

Fremstilling af 2,3-dihydro-2-ætylbenzofuran-5-yl-eddikesyre -
(forbindelse I)

En opløsning af 148,2 g (1,0 mol) 2,3-dihydro-2-ætylbenzofuran i 112,3 g (1,1 mol) eddikesyreanhydrid sættes langsomt under omrøring til en kold opløsning af 266,7 g (2,0 mol) AlCl_3 i 1100 ml nitrobenzen. Efter omrøring natten over ved stuetemperatur behandledes blandingen med 200 g is og 200 ml koncentreret HCl. Efter vanddampdestillation af nitrobenzenen blev den olieagtige remanens optaget i ætylæter. Opløsningen vaskedes med vand, tørredes (MgSO_4) og den efter afdampning af opløsningsmidlet vundne remanens destilleredes under nedsat tryk hvorved der vandtes 150,0 g (79%) 2,3-dihydro-2-ætyl-5-acetylbenzofuran som en farveløs olie med kp 118-120°C/0,3 mmHg.

En blanding af 177,0 g (0,93 mol) 2,3-dihydro-2-ætyl-5-acetylbenzofuran, 48,2 g (1,5 mol) svovl og 130,7 g (1,5 mol) morfolin kogtes under tilbagesvaling i 16 timer. Remanensen tritureredes med ætanol og det således vundne rå 2,3-dihydro-2-ætylbenzofuran-5-acetotiomorfolid kogtes under tilbagesvaling med 1400 ml (2,8 mol) 2N NaOH i 6 timer. Den klare opløsning vaskedes med metylenklorid og syrnedes med 5 N HCl. Det udskilte faste stof opsamledes, tørredes og krystalliseredes fra 300 ml kulstof-tetraklorid. Omkrystallisation fra 2800 ml cyklohexan gav 80,0 g (42%) af forbindelse I i form af hvide krystaller med smp. 94-95°C.

Beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$:

C 69,88, H 6,84

Fundet: C 70,07, H 6,72%.

Titer (0,1 N KOH i $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{DMF}$): $100 \pm 1\%$.

Forbindelsen havde korrekt kernemagnetisk og infrarødt spektrum og bevægede sig som en enkelt plet ved tyndlagskromatografi (TLC), opløsningsmiddelsystem: benzen/dioxan/eddikesyre (100:10:4),

$R_f = 0,6$ (silikagel).

Eksempel 2

1,2-Dihydronafto[2,1-b]furan-7-yl-eddikesyre - (forbindelse III)

Ud fra 1,2-dihydronafto[2,1-b]furan og ved at gå frem på analog måde som beskrevet i eksempel 1 vandtes den i overskriften angivne forbindelse med smp. 181-183°C (benzen).

Beregnet for $C_{14}H_{12}O_3$:

C 73,67, H 5,30

Fundet: C 73,83, H 5,19%.

TOXIKOLOGYAkut toxicitet

Den akutte toxicitet af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser bestemtes hos han-albinomus af Swiss-stammen og hos hanrotter af Wistar-stammen under anvendelse af 10 dyr for hver af de afprøvede orale doser (250, 500, 1000 og 1500 mg/kg, sidstnævnte kun hos rotter), iagttagelserne blev gennemført i løbet af 120 timer. De vundne LD₅₀-værdier er vist i tabel 1 og er sammenlignet med de tilsvarende værdier for fenylbutazon der er et kendt antiinflammatorisk middel udvalgt som referenceforbindelse.

Tabel 1.

Dyr	Forbindelse	LD ₅₀ mg/kg
Mus	I	> 1000
	III	> 1000
	Fenylbutazon	980
Rotte	I	> 1500
	Fenylbutazon	690

Det fremgår at de omhandlede forbindelser er signifikant mindre toksiske end sammenligningsforbindelsen, både hos mus og hos rotter.

Langtidstoxicitet

Forbindelse I er afprøvet under anvendelse af 40 Wistar-rotter delt i to grupper på 20 dyr (10 hanner og 10 hunner). Den ene af grupperne (referencegruppen) fodredes på konventionel måde mens dyrene i den anden gruppe fik en daglig oral indgift på 60 mg/kg af den under afprøvning værende forbindelse. Behandlingen fortsattes i 60 dage; der blev hver femtende dag undersøgt følgende aspekter: legemsvægt, blodtryk (ved inkruent metode), hjertefrekvens, hæmokromcytometrisk undersøgelse og urinanalyse. Der observeredes ingen letale tilfælde. Fødeoptagelsen var regelmæssig. Der blev ikke noteret nogen forskel hverken med hensyn til forøgelsen af legemsvægten eller med hensyn til de ovenfor angivne aspekter. Ved behandlingens slutning aflivedes alle dyrene og underkastedes yderligere undersøgelser (hæmokromcytometrisk undersøgelse, serum-biokemisk undersøgelse, enzymatisk undersøgelse, elektrolytisk undersøgelse og obduktionsundersøgelse). Der observeredes ingen signifikante ændringer. Det fremgår at forlænget indgift af forbindelse I ikke fremkalder biologisk relevante forandringer.

Teratogeniske studier

Undersøgelser med det formål at opdage eventuelle teratogene virkninger og føtal-toxiske virkninger er gennemført på konventionel måde på Wistar-rotter som fik indgivet forbindelse I oralt i doser på 30 mg/kg og 60 mg/kg. Der observeredes ingen svangerskabsforstyrrelser eller toksiske virkninger på fostre.

Farmakologi

De omhandlede forbindelsers antiinflammatoriske og analgetiske egenskaber er undersøgt hos mus og rotter ved forskellige metoder der er almindeligt anvendte til vurdering af ikke-steroide antiinflammatoriske midler.

Prøve for carrageenin-fremkaldt ødem

Virkningen bestemtes ved denne prøve ved inhibering af rotte-bagpote-ødem fremkaldt ved subplantær indsprøjtning af carrageenin (0,1 ml i 1% suspension). De afprøvede forbindelser, som natriumsalte, blev indgivet oralt 1 time før indsprøjtningen af det irriterende middel.

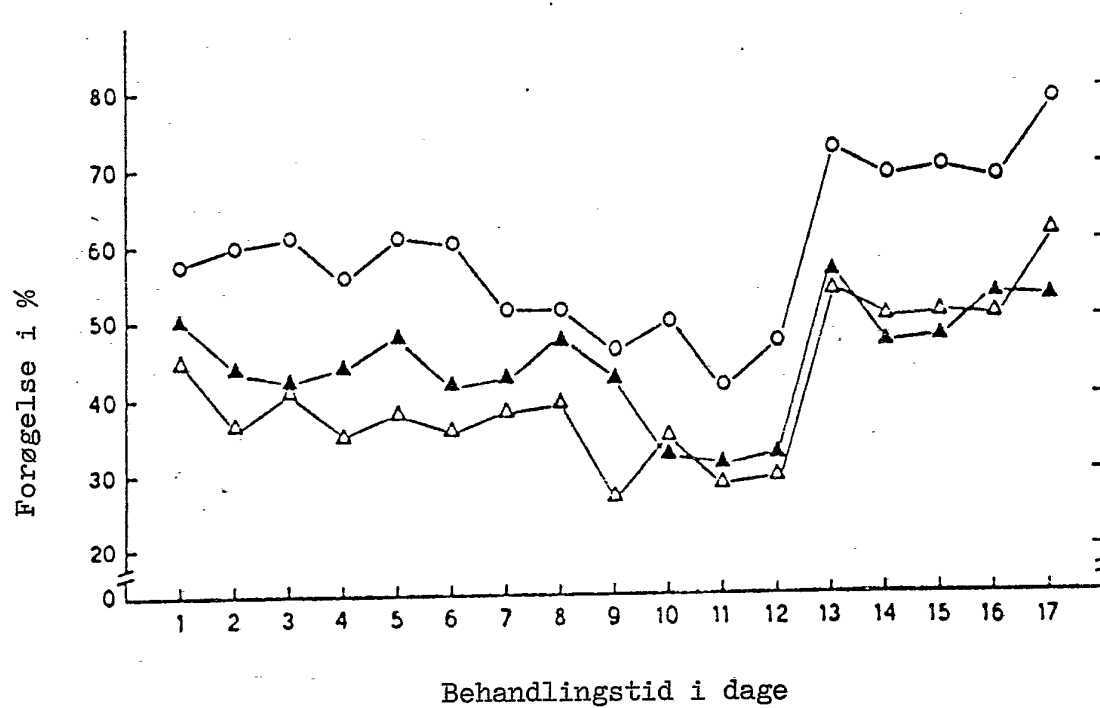
Pote-ødem målt ved vaskefortrængning når poten neddyppedes i et bæger med kviksølv. Resultaterne blev udtrykt som procent inhibering sammenlignet med kontroldyrene 3 timer efter indsprøjtningen af carrageenin. Resultaterne er vist i tabel 2 sammen med resultaterne for fenylbutazon og 2-(4-isobutylfenyl)-propionsyre-natriumsalt (ibuprofen) der anvendtes som standarder.

Tabel 2.

Forbindelse	Dosis mg/kg oralt	% Inhibering
I	10	28
	30	46
	90	58
	200	68
III	200	51
Fenylbutazon	10	8
	30	17
	90	20
	200	42
Ibuprofen	12,5	42,1
	25	38,1
	50	52,1
	100	46,9

Prøve for eksperimentelt polyarthrititis

Der anvendtes tre grupper på 10 Wistar-rotter. To af grupperne behandledes med henholdsvis forbindelse I eller fenylbutazon (200 mg/kg p.o.) 24 timer før subkutan indsprøjtning i venstre potes subplantære område med 0,1 ml 0,25% suspension af mykobakteria i paraffinolie (modificeret Freund's adjuvans) til eksperimentel fremkaldelse af polyarthrititis. Der gennemførtes farmakologisk behandling med den angivne daglige dosis fenylbutazon eller forbindelse I i 14 dage mens den tredje gruppe tjente som kontrol. Pote-ødem målttes som for carrageenin-fremkaldt ødem. Resultaterne er vist i fig. 1 som procentuel forøgelse af poterumfang i forhold til poterumfanget umiddelbart før indsprøjtning af modificeret Freund's adjuvans. Det fremgår at såvel forbindelse I som fenylbutazon viser en signifikant virkning ved prøven for eksperimentelt polyarthrititis. Forbindelse I synes at være bedre end sammenligningsforbindelsen, i det mindste under de første ni dages behandling.



Figur 1

- o—o : Gruppe behandlet med mykobakteria alene
- ▲—▲ : Gruppe behandlet med fenylbutazon (200 mg/kg, p.o.) og mykobakteria
- △—△ : Gruppe behandlet med forbindelse I (200 mg/kg, p.o.) og mykobakteria.

Virkningen af forbindelse III ved prøven for eksperimentelt fremkaldt polyarthrit under de ovenfor beskrevne betingelser var ganske analog med virkningen af forbindelse I.

Anti-vridnings-prøve

Der anvendtes han-albinomus af Swiss-stammen hver med en vægt på 20-22 g. Dyrene fastede i 18 timer før den farmakologiske behandling. 20 minutter efter indgift af den ifølge opfindelsen fremstillede forbindelse eller fenylbutazon (200 mg/kg p.o.) fik dyrene hver en intraperitoneal indsprøjtning på 0,25 ml 3% eddikesyre. Antallet af abdominale strækninger tæltes i 20 minutter efter eddikesyreindsprøjtningen. Den procentvise formindskelse af strækningerne sammenlignet med kontrolmusene er angivet i tabel 3.

Tabel 3.

Forbindelse	Formindskelse af strækninger i forhold til kontrol (%)
I	81
III	73
Fenylbutazon	43

Det fremgår af disse resultater at de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er bedre analgetiske midler end fenylbutazon.

Kliniske undersøgelser

Forbindelse I blev indgivet oralt til 25 patienter i alderen fra 45 til 82 år med smertefulde osteoartikulære processer (coxo- og gono-artrosis, lumbosciatalgi, cervikalgi, scapul-humeral periarthrititis osv.). 14 patienter behandledes med en dosis på 100 mg tre gange dagligt i en periode på 3 dage; i yderligere 7 tilfælde var behandlingen 200-300 mg dagligt i 8-10 dage. De sidste 4 patienter modtog en dosis på 100 mg tre gange dagligt i perioder på 3-5 dage.

Der konstateredes en signifikant analgetisk-antiinflammatorisk virkning ved indgift af forbindelse I: som helhed bedømtes den som god eller meget god i 17 tilfælde (68%), svag i 5 tilfælde (20%) og uvirksom i 3 tilfælde (12%). Terapien viste sig i alle tilfælde at være udmærket tolereret, idet der ikke er iagttaget nogen bivirkninger.

Som eksempel beskrives i det følgende bestemte behandlede tilfælde.

1) Kvinde, 62 år. Klinisk mønster: lumbo-sacral arthrosis med hyppig pinefuld akut forværring; patienten havde allerede været behandlet tidligere gentagne gange med forskellige antiinflammatoriske midler og ved fysisk terapi.

Ved en smertefuld forværring med kraftige algogene symptomer af lumbosciatalgi-type startedes en behandling med forbindelse I i en mængde på 100 mg tre gange daglig. Patienten rapporterer allerede på den første dag en reel symptom-lindring; forbedringer fortsætter på den anden dag med en forøget mulighed for bevægelse og gang. Den tredje dag er det smertefulde mønster næsten fuldstændig ophørt.

Terapien tolereredes yderst godt idet der ikke blev iagttaget bivirkninger.

2) Kvinde, 71 år. Klinisk mønster: polyarthrosis og spredte reumatiske smerter. De smertefulde symptomer er særligt relevante ved det højre knæ som synes opsvulmet, er smertefuldt ved palpering og passiv mobilisering og holdes i semifleksion i den antalgiske stilling. Forbindelse I indgives, i fravær af enhver anden antalgisk-antiinflammatorisk behandling, i løbet af 8 dage i en dosis på 100 mg tre gange dagligt. Patienten rapporterer

en tydelig symptom-lindring; gang er lettere på den fjerde og femte dag og knæleddets bevægelighed forbedres.

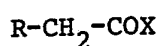
Tydelig positiv klinisk bedømmelse. Ingen bivirkninger.

3) Kvinde, 71 år. På en baggrund af spredt osteoporose, et mønster af cervikal arthrose med akut udstrålende smerter ved nakken og højre brachialgi. Efter en forværring af det smertefulde mønster startedes indgift af forbindelse I i en mængde på 100 mg tre gange dagligt. Patienten rapporterer lindring; hovedpine forsvinder, mulighed for drejning af cervikalsøjlen der tidligere var blokeret af smerte. Stråleformede smerter ved skulder og højre arm fortsætter, men med mindre intensitet. Patienten beder om fortsættelse af behandlingen, som vidreføres i 7 dage til næsten fuldstændig tilbageholdelse af smertefulde forværringer. Ingen bivirkninger.

4) Mand, 59 år. En orienterende undersøgelse viser et arthrosisk mønster i spinalsøjlen, særligt markeret ved de cervikale og lumbo-sacrale niveauer. Smertefulde symptomer ved rachis med en radiculær reaktion. Forbindelse I indgives med 100 mg, tre gange dagligt. Patienten rapporterer en god antalgisk virkning; forbedret frihed for aktive og passive bevægelser af spinalsøjlen. Behandlingen fortsættes i 5 dage uden nogen bivirkninger.

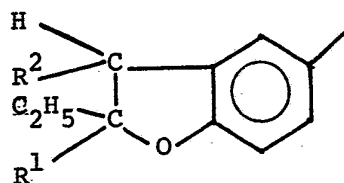
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af aryledikesyreforbindelser med den almene formel

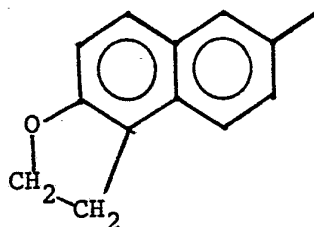


XI

hvor R er en gruppe med den almene formel



eller



hvor X er OH, OCH₃ eller OC₂H₅ og R¹ og R², der kan være ens eller forskellige, hver er H, CH₃, C₂H₅ eller C₃H₇, eller et vandopløseligt farmaceutisk acceptabelt salt deraf med baser, såfremt X er OH, k e n d e t e g n e t ved at man til fremstilling af en forbindelse med formel XI, hvor X = OH, acetylerer en forbindelse med den almene formel



XII

hvor R har den ovenfor nævnte betydning, med eddikesyreanhydrid og aluminiumklorid, behandler den resulterende keton med svovl og morfolin og hydrolyserer det som mellemprodukt vundne acetotiomorfolid-derivat, hvorpå den vundne forbindelse med formel XI, hvor X = OH, om ønsket omdannes til en forbindelse med formel XI, hvor X = OCH₃ eller OC₂H₅ ved forestring, eller om ønsket omdannes til et vandopløseligt, farmaceutisk acceptabelt salt deraf ved omsætning med en base.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at man gennemfører acetyleringen i nitrobenzen, udfører behandlingen af ketonen med svovl og morfolin under tilbagesvaling

og gennemfører hydrolysen af det som mellemprodukt vundne acetomorfolidderivat ved hjælp af fortyndet vandigt natriumhydroxyd.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 1204/75.