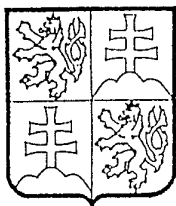


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA

(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu :

276 834

(21) Číslo přihlášky : 3028-90
(22) Přihlášeno : 18.06.90
(30) Prioritní data :

(40) Zveřejněno : 18.03.92
(47) Uděleno : 24.06.92
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 12.08.92

(13) Druh dokumentu : B6

(51) Int. Cl.⁵ :

C 07 C 59/84
C 07 C 59/88
A 61 K 31/19

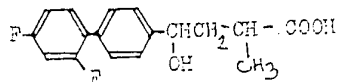
(73) Majitel patentu : Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii, s.p. Praha, CS

(72) Původce vynálezu : Kuchař Miroslav ing.CSc., Praha, CS;
Grimová Jaroslava dr.CSc., Praha, CS;
Maturová Eva dr., Praha, CS

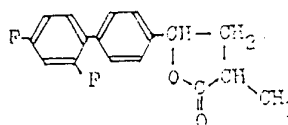
(54) Název vynálezu : Kyselina 4-(2,4-difluorbifenylyl)-4-hydroxy-2-methylbutanová a její lakton

(57) Anotace :

Způsob přípravy 4-(2,4-difluorbifenylyl)-4-hydroxy-2-methylbutanové kyseliny I a jejího laktonu II redukcí kyseliny 4-(2,4-difluorbifenylyl)-2-methyl-4-oxobutanové vhodnými komplexními hydridy, s výhodou hydridem sodnaboritým ve vodném alkalickém prostředí. Obě látky I a II jsou účinnými metabolity protizánětlivé účinné kyseliny 4-(2,4-difluorbifenylyl)-2-methyl-4-oxobutanové.

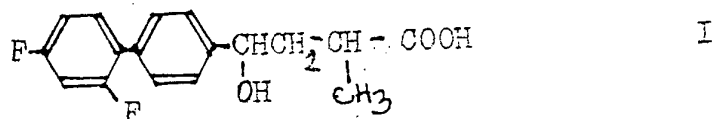


I

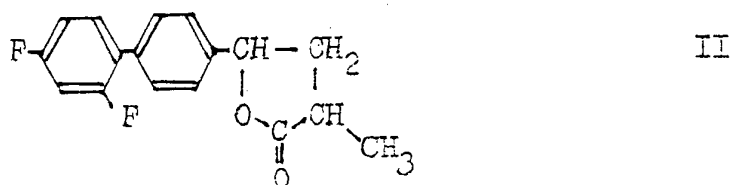


II

Vynález se týká kyseliny 4-(2,4-difluorbifenylyl)-4-hydroxy-2-methylbutanové I



jejích solí s organickými bázeři a jejího laktonu II.



Kyselinu I a její lakton II lze připravit z kyseliny 4-(2,4-difluorbifenylyl)-2-methyl-4-oxobutanové redukčními metodami, které jsou v organické syntéze běžně používány k redukci karbonylové skupiny na hydroxyl, například komplexními hydroxidy s výhodou hydridem sodno-boritým. Soli kyseliny I lze získat reakcí kyseliny I s příslušnou organickou bází v inertním rozpouštědle.

Při hodnocení protizánětlivého účinku 4-(2,4-difluorbifenylyl)-2-methyl-4-oxobutanové kyseliny (viz čs. autorské osvědčení č. 243 570) bylo zjištěno, že jedním z hlavních metabolitů v lidském organismu je uvedená kyselina I, popřípadě její lakton II. Obě tyto látky se vyznačují neméně výhodným profilem protizánětlivé účinnosti jako výchozí 4-(2,4-difluorbifenylyl)-2-methyl-4-oxobutanová kyselina. Také bylo prokázáno, že protizánětlivý účinek látek, které jsou předmětem vynálezu přetrvává déle než 24 hodin. Protože samotná kyselina 4-(2,4-difluorbifenylyl)-4-hydroxy-2-methylbutanová (I) spontánně přechází na lakton II, byla pro farmakologické hodnocení převedena na cyklohexylamoniovou sůl Ia. Výsledky farmakologického hodnocení látek Ia a II jsou shrnuty v tabulce. Současně se tyto látky vyznačují nízkou toxicitou, včetně nízkého ulcerogenního efektu. Lze je používat k přípravě terapeutických kompozic, které mohou obsahovat účinnou látku ve směsi s farmaceuticky vhodnými přísadami, tekutými nebo tuhými, které jsou obvyklé při výrobě lékových forem.

Kyselinu I a její lakton II lze s výhodou připravit z kyseliny 4-(2,4-difluorbifenylyl)-2-methyl-4-oxobutanové redukcí hydridem sodno-boritým ve vodném alkalickém prostředí. Reakce se provádí při teplotě 20 až 50 °C s výhodou při 30 až 40 °C. Následující příklady provedení vynález dostatečně ilustrují, ale nijak

neomezují.

Příklad 1 Kyselina 4-(2,4-difluorbifenylyl)-4-hydroxy-2-methylbutanová

12,0 g (40,0 mM) 4-(2,4-difluorbifenylyl)-2-methyl-4-oxobutanové kyseliny se rozpustí v roztoku 2,6 g hydroxidu draselného ve 110 ml vody. Slabý zákal se odstraní filtrací a k čirému filtrátu se přikape roztok hydridu sodno-boritého v 10 ml vody. Potom se směs udržuje při 35 °C za míchání 6 hodin a ponechá stát přes noc při 20 °C. Roztok se ochladí na 5 °C a opatrně okyselí 15% kyselinou chlorovodíkovou na pH 2, přičemž se teplota udržuje v rozmezí 5 až 10 °C. Vylučuje se olejovitá látka, která se extrahuje 3x do 75 ml octanu ethylnatého. Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým, octan ethylnatý se odpaří a olejovitý zbytek (10,5 g) se smísí se směsí 25 ml 2N NaOH a 50 ml vody. Po 2 hodinách míchání při 10 °C se nerozpuštěný, obvykle krystalický podíl odfiltruje (získá se tak po vysušení cca 4,5 g surového laktonu II s t.t. 65 až 68 °C) a čirý filtrát se okyselí 50% kyselinou sírovou na pH cca 2 za chlazení při teplotě 10 °C. Vyloučený olej se extrahuje 2x do 100 ml etheru a po vysušení síranem hořečnatým se ether oddestiluje ve vakuu. Částečně krystalický zbytek se rozpustí za varu v 10 ml etheru, čirý roztok se ochladí na -10 °C a po 2 hodinách chlazení se krystalický podíl odsaje (získá se dalších 0,5 g laktonu II). Filtrát se zahustí na viskózní olej, který po 48 hodinách při -5 °C zkrystaluje. Získá se tak 5,2 g (42,4 % th.) kyseliny 4-(2,4-difluorbifenylyl)-4-hydroxy-2-methylbutanové s t.t. 95 až 99 °C, obsahující cca 5 % laktonu této kyseliny; stáním za laboratorních podmínek se množství laktonu zvyšuje, přičemž za rovnováhy je množství kyseliny I menší než 10 % (hodnoceno ^1H a ^{13}C NMR spektry a plynovou chromatografií).

Příklad 2 Cyklohexylamoniová sůl 4-(2,4-difluorbifenylyl)-4-hydroxy-2-methylbutanové kyseliny

Stejným způsobem jako v příkladu 1 se redukuje 12,0 g 4-(2,4-difluorbifenylyl)-2-methyl-4-oxobutanové kyseliny. Olejovitý zbytek (10,5 g) po odpaření octanu ethylnatého se rozpustí v 90 ml etheru na čirý roztok, k němuž se zvolna přikape za míchání roztok 3,5 g cyklohexylaminu v 15 ml etheru a ponechá stát přes noc při 10 °C. Vyloučená bílá krystalická sraženina se oddělí filtrací a promyje 10 ml etheru. Získá se 8,1 g (49,5 % th.) surové cyklohexylamoniové soli. Krystalizací z 25 ml ethanolu za varu se získá 6,5 g (39,4 % th.) cyklohexylamoniové soli s t.t. 147 až 149 °C; pro $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{NO}_3$ (405,5) vypočteno: 68,12 % C, 7,21 % H, 3,45 % N, 9,37 % F; nalezeno: 68,12 % C, 7,19 % H, 3,22 % N, 9,33 % F.

Příklad 3 Lakton 4-(2,4-difluorbifenylyl)-4-hydroxy-2-methylbutanové kyseliny

Z 12,0 g 4-(2,4-difluorbifenylyl)-2-methyl-4-oxobutanové kyseliny se stejným způsobem jako v příkladu 1 připraví surový produkt, který je směsí 4-(2,4-difluorbifenylyl)-4-hydroxy-2-me-

thylbutanové kyseliny a jejího laktonu. Olejovitý produkt (10,5 g) se ponechá stát 48 hodin při 20 °C, takže zcela zkrystaluje. Surový produkt se rozpustí za varu v 25 ml etheru, zfiltruje a čirý filtrát se ponechá krystalovat 24 hodin při -5 °C. Vyloučené krystaly se odsají, promyjí 4 ml vychlazeného etheru. Získá se 9,0 g (78,2 % th.) laktonu s t.t. 74 až 76 °C; pro $C_{17}H_{14}F_2O_2$ (288,28) vypočteno: 70,82 % C, 4,89 % H, 13,18 % F; nalezeno: 70,61 % C, 5,04 % H, 13,13 % F; IČ spektrum: $\gamma(C=O$ v laktonovém cyklu) 1770 cm^{-1} .

Tabulka Farmakologické hodnocení akutní toxicity^a, protizánětlivé účinnosti^b v inhibici carrageeninového edému (CE) a v inhibici adjuvantního otoku (FA) a analgetické účinnosti^c

Látka	Číslo	% smrtnosti	Inhibice CE (%) ^d				Inhibice FA ^e		Inhibice bolesti ^f	
			1	24	48	72	(%)		(%)	
Cyklohexylamoniová sůl Ia	VŮFB 17627	10	35	44	27	18	34		38	
Lakton II	VŮFB 17628	0	25				43		43	
Flobufen ^g	VŮFB 16066	50	34	42	39	31	51		49	

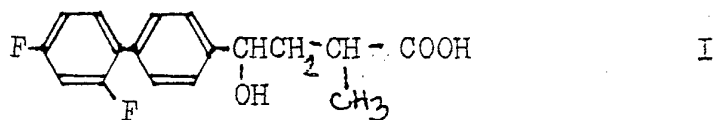
^aAkutní orální toxicita byla u všech látek hodnocena po jednorázovém podání dávky 500 mg/kg myším samcům; jsou uvedena % smrtnosti sedmý den po aplikaci; ^bprotizánětlivý efekt byl hodnocen v dávce 10 mg/kg (u látek 17628 a 16066) a 15 mg/kg (u látky 17627), látky byly aplikovány p.o. ve formě suspenze v 0,5% methylocelulosy; ^canalgetická účinnost byla hodnocena v dávce 40 mg/kg (u látek 17628 a 16066) a 60 mg/kg (u látky 17627); ^dinhibice carrageeninového edému byla stanovena podle citace: Winter J.: Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 11,544 (1962), otok byl měřen po 1, 24, 48 a 72 hodinách; ^estanovení protizánětlivého účinku v testu Freundova adjuvans provedeno dle citace: Horáková Z., Grimová J.: Česk.Fyziol. 17,137 (1968); ^fanalgetická účinnost byla hodnocena

Tabulka pokračování

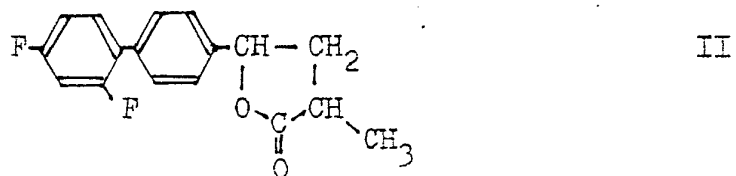
v testu intraperitoneálního dráždění 0,7% kyselinou octovou u myších samců podle citace:
Witkin L. a spol.: J.Pharm. 133, 400 (1961); 9 4-(2,4-difluorbifenyl)-2-methyl-4-oxobutanová
kyselina.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

Kyselina 4-(2,4-difluorbifenylyl)-4-hydroxy-2-methylbutanová
(I)



její soli s farmakologicky přijatelnými organickými bázemi a její
lakton II



Konec dokumentu
