

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr.121786

Int. Cl. C 07 c 103/28 Kl. 12q-6/02

Patentsøknad nr. 170.028 Inngitt 6.X.1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII.1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 13.IV.1971

Prioritet begjært fra: 7.X.1966 Sveits,
nr. 14.522/66

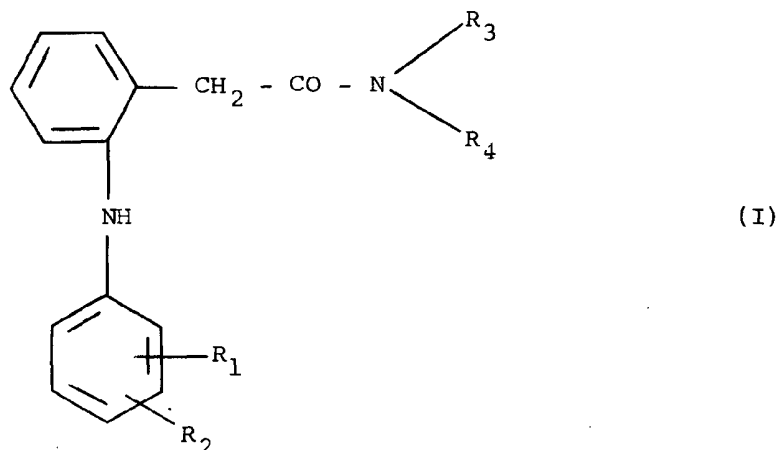
J.R.Geigy A.G.,
Schwarzwaldallee 215, Basel, Sveits.

Oppfinnere: Alfred Sallmann,
Joachimsackerstrasse 12, Bottmingen/BL,
og
Rudolf Pfister,
Neubadstrasse 128, Basel, Sveits.

Fullmektig: Dr.ing. K.O. Berg.

Fremgangsmåte for fremstilling av hittil ukjente, substituerte
fenylacetamider med terapeutisk virkning.

Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstil-
ling av hittil ukjente, substituerte fenylacetamider med den
generelle formel (I),



hvor R_1 betyr en lavere alkylgruppe eller et fluor-, klor- eller bromatom,

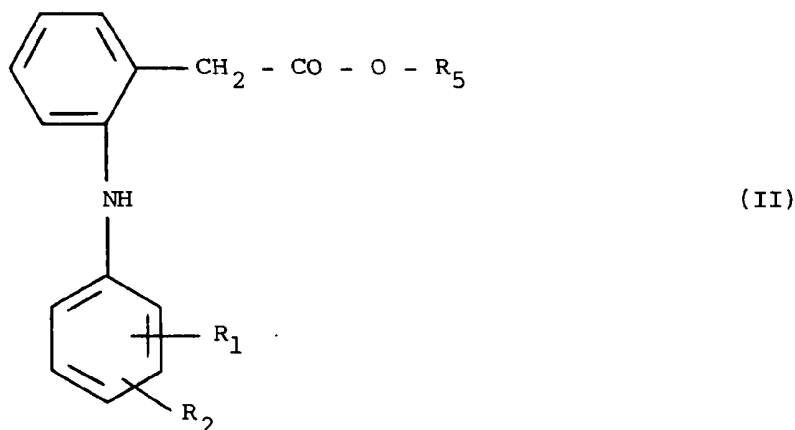
R_2 betyr et fluor-, klor- eller bromatom, og

R_3 og R_4 betyr hver et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe.

Som det nå ble funnet, har disse nye amider verdifulle terapeutiske egenskaper, spesielt antiflogistisk (anti-inflammatorisk), analgetisk og antipyretisk virkning med gunstig terapeutisk indeks. De kan anvendes oralt eller rektalt for behandling av revmatiske, arthritiske og andre inflammatoriske sykdommer. Den antiflogistiske virkning lar seg påvise i dyreforsøk f.eks. ved UV-Erythem hos marsvin og ved Bolus alba-ödem hos rotter.

I amidene med den generelle formel (I) og de tilsvarende, nedenfor nevnte utgangsstoffer er R_1 f.eks. en metyl- eller etylgruppe, men kan f.eks. også bety en n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, sek.butyl- eller tert.butylgruppe. R_3 og R_4 er som lavere alkylgrupper f.eks. metyl-, etyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl-, sek.butyl-, n-pentyl-, isopentyl-, neopentyl- eller n-heksylgrupper.

For fremstilling av amider med den generelle formel (I) omsetter man en ester med den generelle formel (II),



hvor R_5 betyr en lavere alkylgruppe, og R_1 og R_2 har de under formel (I) angitte betydninger, med ammoniakk eller en forbindelse med den generelle formel (III),



hvor R_3 og R_4 har de under formel (I) angitte betydninger.

Omsetningen finner f.eks. sted ved temperaturer mellom 20° og 150° . Alt etter koketemperatur for forbindelsen med den generelle formel (III) og det anvendte oppløsningsmiddel gjennomføres reaksjonen, hvis nødvendig, i lukket kar. Som reaksjonsmedium kan, hvis ønsket, et overskudd av forbindelsen med den generelle formel (III) eller også et organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. metanol, etanol, propanol, isopropanol, aceton eller butanon tjene.

Esterene med den generelle formel (II) er på sin side nye forbindelser. Deres fremstilling kan finne sted fra de tilsvarende, likeledes nye syrer etter kjente metoder, dog ved unngåelse av økede temperaturer ved tilstedeværelsen av sure reak-

sjonsmedier.

For forestring omsetter man de frie syrer som tilsvare esterene med den generelle formel (II), f.eks. med lavere diazoalkaner i inerte organiske oppløsningsmidler, som f.eks. eter, eller med acetalen av N,N-dimetylformamid med de som esterkomponenter ønskede lavere alkoholer (med 1,1-dialkoksy-trimetylamin) i inerte oppløsningsmidler, som metylenklorid eller benzen, (sml. H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber og A. Eschenmoser, Ang.Chemie 75, 296 (1963) såvel som H. Vorbrüggen, ibid. 296 - 297) eller med lavere alkoholer i nærvær av N,N-dimetylformaldehyd-dineopentylacetalet (1,1-dineopentyloksi-trimetylamin) (sml. H. Büchi, K. Steen og A. Eschenmoser, Ang.Chem. 75, 1176 - 1177 (1963)).

Videre kan man overføre de frie syrer som ligger til grunn for esterene med den generelle formel (II), til salter, f.eks. til alkalimetallsalter, og omsette disse med reaksjonsdyktige estere av lavere alkoholer, f.eks. med dimetylsulfat, dietylsulfat, metyljodid, etyljodid, propylbromid eller butylbromid, i et egnet reaksjonsmedium, som vann eller et inert eventuelt med vann blandbart organisk oppløsningsmiddel alt etter oppløseligheten av reaksjonskomponentene.

Et eksempel på en under milde betingelser i surt reaksjonsmedium gjennomførbar forestring er omsetningen av en tilsvarende syre med reaksjonsblandingen av den som esterkomponent ønskede lavere alkohol og tionylklorid, idet såvel for fremstillingen av reaksjonsblandingen som for dets omsetning med syrer er overholdelsen av temperaturer på høyst -5° fordelaktig (sml. M. Brenner og W. Huber, Helv.Chim.Acta 36, 1109 - 1115 (1953)).

Syrener som ligger til grunn for esterene med den generelle formel (II), er på sin side nye forbindelser. For deres fremstilling kan man f.eks. gå ut fra tilsvarende substituerte difenylaminer, av hvilke noen er kjente og ytterligere er fremstillbare analogt de kjente. Ved omsetning med 2-kloracetylklorid fremstiller man derav først tilsvarende substituerte

2-klor-N-fenyl-acetanilider, av hvilke man ved oppvarmning med aluminiumklorid til temperaturer omkring 160° eller, i nærvær av egnede oppløsningsmidler som tetrakloretan eller nitrobenzen, til temperaturer på $100 - 150^{\circ}$ oppnås substituerte 1-fenyl-2-indolinoner. Alt etter typen av substituenten i den ene fenylrest oppnås derved eventuelt isomerblandinger som må skilles. De substituerte 1-fenyl-2-indolinoner lar seg f.eks. hydrolysere ved koking med vandig-alkanolisk natronlut til ønskede syrer, hvis estere har den generelle formel (II).

En annen reaksjonsrekkefølge for fremstilling av syrene som ligger til grunn for esterene med den generelle formel (II), går ut fra de tildels kjente, substituerte N-fenyl-antranilsyrer. Deres lavere alkylestere reduseres f.eks. med litium-aluminiumhydrid i eter eller tetrahydrofuran, eller med natriumborhydrid og litiumbromid i dietylglykoldimetyleter, til substituerte o-anilino-benzylalkoholer. Fra disse dannes ved koking med acetylchlorid overraskende substituerte α -klor-N-fenyl-o-toluidiner eller substituerte α -klor-N-fenyl-aceto-o-toluidider, alt etter substitusjon av N-fenylgruppen. Fra α -klor-forbindelsene oppnår man ved omsetning med natrium- eller kaliumcyanid substituerte α -cyano-N-fenyl-o-toluidiner henholdsvis substituerte α -cyano-N-fenyl-aceto-o-toluidider (substituerte o-(N-fenyl-acetamido)-fenylacetonitriler). Disse kan ved hjelp av natron- eller kalilut hydrolyseres til syrer, hvis estere har den generelle formel (II). De substituerte α -cyano-N-fenyl-aceto-o-toluidider lar seg også først overføre ved behandling med alkoholiske hydrogenkloridoppløsninger til tilsvarende imidoalkylester-hydroklorider, som lar seg spalte med vann til de tilsvarende lavere alkylestere, ved hvis hydrolyse man igjen oppnår syrer av ønsket type.

De substituerte fenylacetamider med den generelle formel (I) kan administreres oralt eller rektalt. De kan videre også komme til anvendelse utvortes innarbeidet i salvesammensetninger.

De daglige doser for innvortes bruk av amider med den generelle formel (I) for behandling av revmatiske, arthritiske og andre

inflammatoriske sykdommer er mellom 10 og 1000 mg for voksne pasienter. Egnede doseenhetsformer, som dragéer, tabletter eller suppositorier, inneholder fortrinnsvis 5 - 300 mg av et amid med den generelle formel I.

Et utvalg av etter nærværende oppfinnelse fremstilte forbindelser er underkastet sammenlignende forsøk med en fra fransk medisinsk patent nr. 4244 M kjent forbindelse slik som det fremgår av det følgende:

Undersøkte forbindelser

1. 2-[o-(3-klor-o-toluidino)-fenyl]-acetamid
(ifølge eksempel 7)
2. 2-[o-(2,6-diklor-anilino)-fenyl]-N,N-dimetyl-acetamid
(ifølge eksempel 1)
3. 2-[p-(2,6-diklor-anilino)-fenyl]-eddiksyre
(ifølge fransk medisinsk patent nr. 4244 M).

Prøvemetode og resultater

Bolus alba - ødem - rotte

(Wilhelmi, G., Japanese J. Pharmacol. 15, (1965) 187 - 198).
Som forsøksdyr tjener hvite hanrotter med vekt 110 - 130 g, 6 dyr pr. dose. Forsøkssubstansen administreres oralt som suspensjon med tragant. 1 time senere utløses ved subkutan injeksjon av 0,1 ml av en 10 % suspensjon av Bolus alba et ødem i fotsålen på høyre bakpoten. 5 timer senere drepes rottene og bakpotene amputeres. Svelningen måles ved bestemmelse av vekstdifferansen mellom den venstre, normale pote og den høyre svullede pote. Middelvekten av svelningen av med forsøkssubstansen behandlede rotter sammenlignes med den for ubehandlede kontroll dyr. Den med prøvesubstansen oppnådde midlere svelningsreduksjon uttrykkes i prosent.

TABELL I

Forbindelse	Forsöksdyr		Dose p.o. [mg/kg]	Svelningsfor- andring i %
	Art	Antall		
1	rotte	6	200	- 39
			100	- 35
2	rotte	6	400	- 41
3	rotte	6	400	- 31

Konklusjon

Som det fremgår av tabell I, har de nevnte forbindelser som fremstilles ifølge nærværende oppfinnelse en overlegen farmakologisk virkning overfor en forbindelse som er kjent fra det franske medisinske patent nr. 4244 M.

De etterfølgende eksempler redegjør nærmere for gjennomføringen av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen. Temperaturene er angitt i Celsiusgrader.

EKSEMPEL 12-[o-(2,6-dikloranilino)-fenyl]-N,N-dimetyl-acetamid

En suspensjon av 25 g [o-(2,6-dikloranilino)-fenyl]-eddiksyremetylester i 30 ml metanol og 200 ml vannfritt dimetylamin røres om i 4 timer ved 5° og i 44 timer ved romtemperatur, hvorved krystallene utfelles fra oppløsningen, som danner seg etter ca. 5 timer. Disse filtreres fra og omkrystalliseres fra etylacetat. Det erholdte 2-[o-(2,6-dikloranilino)-fenyl]-N,N-dimetyl-acetamid smelter ved 157 - 159°.

Fremstillingen av den som utgangsstoff nødvendige ester kan f.eks. finne sted på den nedenfor beskrevne måte.

a) 2,6-diklordifenylamin

15 g 2',6'-diklor-acetanilid oppløses i 150 ml brombenzen. Man tilsetter 5,5 g glødende kaliumkarbonat og 0,5 g kobberpulver. Derpå koker man blandingen i 4 dager under tilbakelöp, hvorved det dannede vann skilles fra ved hjelp av en vannav-

121786

8

skiller. Deretter avkjøler man og underkaster reaksjonsblandingen en vandampdestillasjon. Resten ekstraherer man med 200 ml eter. Man filtrerer eteroppløsningen gjennom diatomjord (Hyflo) og inndamper den under 11 Torr til tørrhet. Deretter oppløser man resten, det rå N-(2,6-diklorfenyl)-N-fenyl-acetamid, i 60 ml 10 %'ig etanolisk kaliumhydroksydoopløsning og koker oppløsningen i 3 timer under tilbake-løp. Derpå inndamper man oppløsningen til tørrhet under 11 Torr ved 40°. Resten tilsetter man 10 ml vann og ekstraherer den med 100 ml eter. Eteroppløsningen ekstraheres med 20 ml vann. Deretter tørker man den eteriske oppløsning med natriumsulfat og inndamper den til tørrhet under 11 Torr. Resten destillerer man under høyvakuum. 2,6-diklordifenylaminet koker ved 115°/0,01 Torr og er en gul olje.

b) 2-klor-N-(2,6-diklorfenyl)-N-fenyl-acetamid

4 g 2,6-diklordifenylamin kokes med 40 ml friskt destillert kloracetylchlorid i 1 time under tilbake-løp. Den mørke oppløsning inndampes så under 11 Torr ved en badtemperatur på 50°. Resten oppløses i 70 ml etylacetat-eter 1:1. Denne oppløsning ekstraheres med 10 ml 2-n kaliumbikarbonatopløsning og 10 ml vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes under 11 Torr. 2-klor-N-(2,6-diklorfenyl)-N-fenyl-acetamidet krystalliserer fra metanol, smp. 143 - 144°.

c) 1-(2,6-diklorfenyl)-2-indolinon

4 g av produktet fra b) og 4 g aluminiumklorid blandes godt og oppvarmes i 2 timer til 160°. Smelten avkjøles og helles mens den ennå er varm på ca. 50 g is. Den utfelte olje oppløses i 50 ml kloroform, kloroformoppløsningen vaskes med 10 ml vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes under 11 Torr. Resten destilleres under høyvakuum, og det erholdte 1-(2,6-diklorfenyl)-2-indolinon krystalliserer fra metanol, smp. 126 - 127°.

d) [o-(2,6-dikloranilino)-fenyl]-eddiksyre

En oppløsning av 40 g 1-(2,6-diklorfenyl)-2-indolinon i 280 ml 1-n natronlut og 420 ml etanol kokes i 2 timer under tilbake-løp. Den klare oppløsning avkjøles, og etanolen avdestilleres

ved en badtemperatur på 40° under 11 Torr. Den vandige rest ekstraheres med 100 ml eter, eteren skilles fra og den vandige oppløsning avkjøles ved tilsetning av is (ca. 50 g) og ytterligere avkjøling til 5° . Deretter tilsetter man under omrøring 2-n saltsyre, inntil pH-verdien for oppløsningen er ca. 6. Den utfelte syre opptas i 400 ml eter, eteroppløsningen skilles fra, og den vandige oppløsning ekstraheres ennå en gang med 200 ml eter. Eteroppløsningene vaskes med 50 ml vann, forenes, tørkes over natriumsulfat og konsentreres ved 11 Torr uten oppvarming. Fra den konsentrerte eteriske oppløsning utkrySTALLISERER etter tilsetning av petroleter [o-(2,6-dikloranilino)-fenyl]-eddiksyren. Etter omkrystallisasjon fra eter-petroleter smelter den ved $156 - 158^{\circ}$.

e) [o-(2,6-diklor-anilino)-fenyl]-eddiksyre-metylester

Til en oppløsning av 10 g [o-(2,6-diklor-anilino)-fenyl]-eddiksyre i 150 ml absolutt eter lar man langsomt tildryppe 100 ml 2 %'ig eterisk diazometanoppløsning. Man lar oppløsningen hensettes natten over ved romtemperatur, og inndamper den deretter under 11 Torr ved 40° til tørrhet. Resten oppløser man i 100 ml eter. Eteroppløsningen ekstraheres med 50 ml 1-n kaliumkarbonatoppløsning og vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes under 11 Torr ved 40° . Resten krystalliserer fra eter-petroleter. [o-(2,6-diklor-anilino)-fenyl]-eddiksyre-metylesteren smelter ved $101 - 102^{\circ}$.

EKSEMPEL 2

2-[o-(2,6-dikloranilino)-fenyl]-acetamid

Gjennom en oppløsning av 10 g [o-(2,6-dikloranilino)-fenyl]-eddiksyre-metylester (sml. eksempel 1) i 600 ml metanol leder man i løpet av 18 timer gassformig ammoniakk. Deretter inndamper man oppløsningen under 11 Torr ved 40° til tørrhet. Resten krystalliserer man fra eter-petroleter. Det således erholdte 2-[o-(2,6-dikloranilino)-fenyl]-acetamid smelter ved $188 - 189^{\circ}$.

På analog måte til disse eksempler oppnår man:

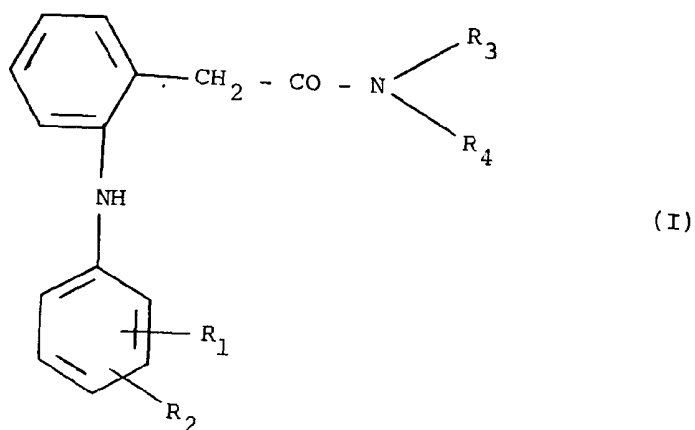
121786

10

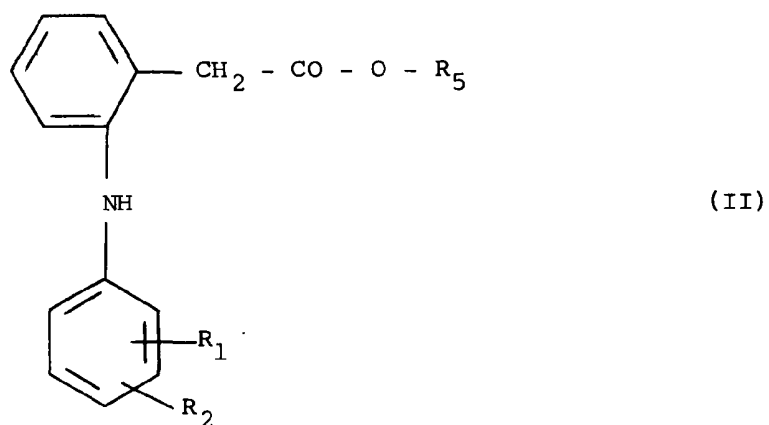
3. 2-[o-(2,6-diklor-anilino)-fenyl]-N-metyl-acetamid, smp. 153 - 155°;
4. 2-[o-(6-klor-o-toluidino)-fenyl]-acetamid, smp. 166 - 168°;
5. 2-[o-(6-klor-o-toluidino)-fenyl]-N-metyl-acetamid, smp. 130 - 132°;
6. 2-[o-(3-klor-o-toluidino)-fenyl]-acetamid, smp. 139 - 142°;
7. 2-[o-(3-klor-o-toluidino)-fenyl]-N-metyl-acetamid, smp. 140 - 141°.

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte for fremstilling av hittil ukjente fenylacetamider med terapeutisk virkning og med den generelle formel (I),



hvor R_1 betyr en lavere alkylgruppe eller et fluor-, klor- eller bromatom,
 R_2 betyr et fluor-, klor- eller bromatom, og
 R_3 og R_4 betyr hver et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at man omsetter en ester
 med den generelle formel (II),



hvor R_5 betyr en lavere alkylgruppe, og
 R_1 og R_2 har de under formel (I) angitte betyd-
 ninger,
 med ammoniakk eller en forbindelse med den generelle formel
 (III),



hvor R_3 og R_4 har de under formel (I) angitte
 betydninger.

Anførte publikasjoner:

Fransk patent nr. 4.244 M, 1.487.352