

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

212245

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 05 09 79
(21) (PV 6919-80)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 08 09 78
(36173/78) Velká Británie

(40) Zveřejněno 30 06 81

(45) Vydáno 15 10 84

(51) Int. Cl.³

C 07 C 59/66//
A 61 K 31/19

(72) Autor vynálezu

EDGE MICHAEL DEREK, MACCLESFIELD (Velká Británie)

(73) Majitel patentu

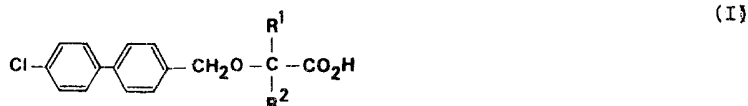
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby 2-[4-/4-chlorfenyl/benzyloxy]alkanových kyselin

1

Tento vynález se týká nových derivátů kyseliny hydroxyoctové, které mají účinné antiartritické vlastnosti současně s požadovanými farmakokinetickými vlastnostmi a minimem nežádoucích účinků.

Podle tohoto vynálezu se vyrábějí deriváty hydroxyoctové kyseliny obecného vzorce I,



kde znamená

R¹ vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a

R² fenyl, popřípadě substituovaný halogenem,

nebo jejich farmaceuticky vhodné bazické adiční soli v racemické nebo opticky aktivní formě, s antiartritickými vlastnostmi,

hydrolýzou sloučenin obecného vzorce II,



ve kterém znamená

Q alkoxykarbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, benzyloxykarbonyl nebo kyano-skupinu,

v případě výroby farmaceuticky vhodné bazické adiční soli se nechá reagovat kyselina obecného vzorce I s vhodnou bází poskytující vhodný kation,

v případě, že je vyžadován opticky aktivní izomer sloučeniny obecného vzorce I, buď se štěpí racemická forma kyseliny reakcí s opticky aktivní formou organické báze, vzniklá sůl se oddělí a opticky aktivní forma kyseliny obecného vzorce I se uvolní okyselením výše uvedené soli, nebo se postup provede s opticky aktivní formou sloučeniny obecného vzorce II.

Je zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat jak v racemické, tak ve dvou opticky aktivních formách. Tento popis se týká způsobu výroby racemické formy sloučenin obecného vzorce I a kterékoli jednotlivé opticky aktivní formy, která má uvedené aktivní účinky. Z oboru a z následujících příkladů je zřejmé, jak se připraví opticky aktivní forma buď štěpením racemické formy, nebo provedením způsobu podle vynálezu použitím opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce II.

V případě, že substituent R^1 znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, může to být například methyl nebo ethyl.

V případě substituce halogenem na substituentu R^2 , může být halogenem fluor, chlor nebo brom.

Konkrétní význam substituentu R^2 je například, je-li to fenyl, 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl nebo 4-bromfenyl.

Výhodná skupina sloučenin, které lze připravit postupem podle vynálezu, zahrnuje takové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých znamená R^1 methyl nebo ethyl a R^2 fenyl a jejich farmaceuticky vhodné bazické adiční soli.

Bazické adiční soli sloučenin obecného vzorce I jsou například soli alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, například sodné, draselné, vápenaté nebo hořečnaté soli, hlinité soli, například dvojsodná sůl hydroxidu hlinitého, amonná sůl, nebo sůl organické báze poskytující farmaceuticky vhodný kation, například triethanolamin nebo tris(hydroxymethyl)-methylamin.

Určité sloučeniny, které lze získat způsobem podle vynálezu, jsou popsány dále v příkladech. Zejména výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylpropionová kyselina a 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylmásečná kyselina nebo její farmaceuticky vhodné bazické adiční soli.

Zvláště vhodný význam substituentu Q, znamená-li alkoxykarbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylo, je například methoxykarbonyl nebo ethoxykarbonyl.

Hydrolyza se vhodně provede například reakcí sloučeniny obecného vzorce II s vhodnou bází, například hydroxidem alkalického kovu, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný v organickém rozpouštědle, například methanolu nebo ethanolu, popřípadě smísenými s vodou. Hydrolyzu lze provést například při 15 až 100 °C a zvláště vhodné je provedení při 60 až 80 °C.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II, ve kterých je význam substituentu Q jiný než kyanoskupina, lze vhodně získat reakcí 4-(4-chlorfenyl)benzylchloridu a sodné soli vhodné hydroxysloučeniny obecného vzorce III,



ve kterém znamená

R^3 alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, benzyl nebo fenyl,

a ostatní obecné symboly mají výše uvedený význam,

vhodně při 15 až 30 °C a ve vhodném inertním rozpouštědle, jako je dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo hexamethylfosforamid, popřípadě společně s tetrahydrofuranem, jak je doloženo v příkladech.

Odpovídající kyanosloučeniny obecného vzorce II lze získat obdobným způsobem, ale nahrazením sodné soli hydroxysloučeniny obecného vzorce III soudnou solí sloučeniny obecného vzorce IV,



kde obecné symboly mají výše uvedený význam.

V případě, je-li požadována příprava farmaceuticky vhodné bazické adiční soli kyseliny obecného vzorce I, nechá se uvedená kyselina zreagovat běžným způsobem s požadovanou bází poskytující farmaceuticky vhodný kation. V případě, že je požadován opticky aktivní izomer, buď se štěpí racemická forma kyseliny reakcí s opticky aktivní bází, například (+) nebo (-) alfa-methylbenzyleminem, vzniklé sůl se oddělí a opticky aktivní forma kyseliny obecného vzorce I se uvolní okyselením minerální kyselinou, například kyselinou sírovou, nebo se výše uvedený postup provede za použití opticky aktivních výchozích látek.

Jak je výše uvedeno, sloučeniny obecného vzorce I mají cenné antiartritické vlastnosti, které mohou být demonstrovány následujícím standardním laboratorním způsobem, založeným na principu podle Newboulda (Brit. J. Pharmacol 1963, 21, 127 až 136). Postup zahrnuje indukci artritidy u krys intradermální injekcí suspenze tepelně usmrcených tuberkulózních bacilů v parafinovém oleji do jedné zadní tlapy každé krysy a pak měření účinků denních orálních dávek testované sloučeniny na otok zkoušené tlapy a na inhibici zvýšení hladiny alfa-kyselin glykoproteinů v krevním séru, v obou případech nejméně 28 dní. Při této zkoušce projevily sloučeniny obecného vzorce I významnou účinnost při denní dávce 100 mg/kg nebo méně a bez nějakých zjevných toxických účinků. Tak například (±)-2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylmásečná kyselina poskytuje 38% inhibici růstu otoku tlapek a 47% inhibici růstu hladiny sérových α_1 -glykoproteinů po 28 dnech orálního podávání denní dávky 80 mg/kg, bez příznaků jakýchkoli zjevných toxických nebo jiných vedlejších účinků. Podobně nebyly žádné takové vedlejší účinky pozorovány po 14denním orálním podávání 300 mg/kg této sloučeniny normálním krysám.

Jak bylo uvedeno výše, sloučeniny obecného vzorce I mají také žádoucí farmakokinetické vlastnosti, což je například naznačeno jejich poměrně krátkými vylučovacími poločasmi z krevního séra u pokusných zvířat. Například (±)-2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylmásečná kyselina má vylučovací poločas z krevního séra krys asi 10 hodin, zatímco známá sloučenina, 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-methylpropionová kyselina má vylučovací poločas u krys asi 5 dní.

Relativně krátký vylučovací poločas je zvláště důležitý, protože umožňuje, aby bylo terapeutických hladin těchto sloučenin dosaženo rychle za použití jednoduchého režimu dávkování, zahrnujícího pravidelné intervaly dávkování menší než 1 den mezi jednotlivými dávkami.

Stejně tak v případě nějakého nežádoucího účinku těchto sloučenin zabezpečuje relativně krátký vylučovací poločas, že hladina těchto látek v séru rychle klesá na přijatelnou hladinu po přerušení podávání.

Zatím není zpracována zvláštní teorie, co se týče mechanismu účinku sloučenin obecného vzorce I. Uvažuje se, že jejich účinnost náleží základnímu účinku na arthritické chorobné procesy vytvářející poškození tkání, spíše než pouhému zmírňujícímu účinku na výsledné záněty vzniklé arthritidou.

Proto se uvažuje, že sloučeniny připravitelné podle vynálezu budou cenné i při léčení jiných chorob spojovacích tkání, jako je ateroskleróza, kromě jejich použití při léčení arthritických kloubních onemocnění, jako je revmatoidní artritida, artropatická lupénka a anhylosní spondylitida.

Pro vyvolání antiarthritických účinků u teplokrevných zvířat budou obecně podávány sloučeniny obecného vzorce I v denní orální dávce například v rozmezí 5 až 100 mg/kg. Na příklad u člověka je vhodná celková denní dávka od 125 do 2 500 mg, podávaných v rozdělených dávkách, je-li to nutné.

Vynález je doložen dále příklady provedení, které jej nijak neomezují a ve kterých: všechna odpařování, pokud není uvedeno jinak, se provádějí rotačním vakuovým odpařováním,

reakce, jejichž provádění je uváděno při teplotě místnosti, se provádějí při teplotě 18 až 25 °C,

výtěžky (kde jsou udávány) jsou čistě ilustrativní a neměly by být chápány jako výtěžky maximálně dosažitelné pro uvedené postupy a

všechny sloučeniny, pokud není uvedeno jinak, jsou v racemické (+) formě.

P ř í k l a d 1

Roztok 7,9 g ethylesteru kyseliny 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylpropionové ve 100 ml methanolu obsahujícího 11,0 g hydroxidu draselného se zahřívá 2 hodiny na teplotu zpětného toku a odpaří se. Zbytek se rozdělí mezi 100 ml vody a 30 ml etheru. Vodná fáze se oddělí a okyselí 4 N kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 až 3 a extrahuje 3 x 30 ml etheru. Etherové extrakty se promyjí vodou, suší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se překrystalizuje ze směsi octanu ethylnatého a hexanu za vzniku 3,5 g kyseliny 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylpropionové o teplotě tání 125 až 126 °C.

Výše uvedený substituovaný propionát se získá takto: 1,05 g (50% hmot./hmot. disperze v minerálním oleji) hydridu sodného se přidá k míchanému roztoku 3,48 g ethylesteru kyseliny 2-hydroxy-2-fenylpropionové ve 100 ml dimethylformamidu při 4 °C. Po 1 hodině se přidá 4,74 g 4-(4-chlorfenyl)benzylchloridu a míchá se nepřetržitě 1 hodinu při 4 °C a pak 20 hodin při teplotě místnosti. Směs se neutralizuje přidáním 1 N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje etherem. Extrakty se promyjí vodou, suší síranem hořečnatým a odpaří za vzniku 7,9 g ethylesteru kyseliny 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylpropionové jako oleje.

P ř í k l a d 2

Použitím způsobu popsaného v příkladu 1 se získá 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylméselná kyselina jako pevná látka v 53% celkovém výtěžku, o teplotě tání 128 až 130 °C

po rekrystalizaci ze směsi octanu ethylnatého a hexanu. Použije se methylesteru kyseliny 2-hydroxy-2-fenylmásečné místo ethylesteru kyseliny 2-hydroxy-2-fenylpropionové, s intermediární izolací 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylbutyrátu methylnatého jako olejovité pevné látky vyhovující čistoty.

P ř í k l a d 3

Použitím stejného způsobu jako v příkladu 1 se získá kyselina S-(-)-2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylmásečná v 15% výtěžku, teplota tání 115 až 116 °C, $[\alpha]_D^{25} = -52,3^\circ$ (c = 1,098, chloroform), hydrolyzou odpovídajícího S-methylesteru.

S-(+)-methyl-2-hydroxy-2-fenylbutyrát, požadovaný pro výrobu výchozího S-methylesteru, se získá způsobem podle autorů Mc Kenzie a Ritchie (Chem. Ber., 1937, 70, 23) a absolutní konfigurace se zjistí podle absolutní konfigurace S-(+)-2-hydroxy-2-fenylmásečné kyseliny, stanovené autory Mitsui a kol. (Chemistry and Industry, 1964, 333).

P ř í k l a d 4

67 ml (+)-alfa-methylbenzylaminu se přidá k roztoku 200 g (±)-2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylmásečné kyseliny v 1,4 l ethanolu. Po 10 hodinách při teplotě místnosti se pevná látka, která se vyloučí, oddělí filtrací a pevná látka i filtrát (A) se uchovávají. Pevná látka se rekrystaluje dvakrát z ethanolu a třepe s 800 ml kyseliny sírové. Získaná směs se extrahuje 1,2 l etheru, extrakt se promyje vodou, suší síranem hořečnatým a odpaří. Pevný zbytek se rekrystaluje ze směsi octanu ethylnatého a hexanu za vzniku 36,0 g (ve dvou výtěžcích) S-(-)-2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylmásečné kyseliny, teplota tání 116 až 117 °C, $[\alpha]_D^{25} = -55,5^\circ$ (c = 1, chloroform).

P ř í k l a d 5

Filtrát A získaný v příkladu 4 se protřepe s 1 l 2 N kyseliny sírové a směs se extrahuje 0,8 l etheru. Extrakt se promyje vodou, suší síranem hořečnatým a odpaří; 120 g získaného zbytku, který obsahuje jak racemickou formu (±), tak (+)-formu 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylmásečné kyseliny, se rozpustí v 1 l ethanolu. K roztoku se přidá 50 ml (-)-alfa-methylbenzylaminu. Po 18 hodinách při teplotě místnosti se vyloučená pevná látka oddělí filtrací a rekrystaluje dvakrát z ethanolu. Získaný krystalický materiál se suspenduje ve 2 M kyselině sírové a směs se extrahuje etherem, tak, jak je popsáno v příkladu 4. Takto se získá z vysušeného etherového extraktu ve dvou výtěžcích 30,9 g R-(+)-2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylmásečné kyseliny o teplotě tání 117 až 118 °C, $[\alpha]_D^{25} = +54,5^\circ$ (c = 1, chloroform) po rekrystalizaci ze směsi octanu ethylnatého a hexanu.

P ř í k l a d 6

Roztok 0,407 g hydroxidu sodného v 10,25 ml vody se přidá k míchané suspenzi 4,0 g kyseliny 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylmásečné ve 100 ml vody. Směs se míchá 15 minut a nerozpustitelná látka se odfiltruje. Filtrát se odpaří. Zbylá pevná látka se dále odpaří dvakrát s toluenem (2 x 20 ml) a pak se suší ve vakuu nad kysličníkem fosforečným do konstantní hmotnosti. Získá se 3,95 g sodné soli kyseliny 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylmásečné.

Mikroanalýza: $C_{23}H_{20}ClNaO_3$

vypočteno: 68,57 % C, 5,0 % H,

nalezeno: 68,2 % C, 5,1 % H.

P ř í k l a d 7

Použitím stejného postupu jako v příkladu 6, ale za nahrazení hydroxidu sodného roztokem 0,576 g hydroxidu draselného ve 14,8 ml vody, se získá 3,7 g draselné soli kyseliny 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylmáslé.

Mikroanalýza: $C_{23}H_{20}ClKO_3$

vypočteno: 65,93 % C, 4,81 % H,
nalezeno: 65,9 % C, 4,9 % H.

P ř í k l a d 8

Použitím stejného postupu jako v příkladu 6, ale nahrazením hydroxidu sodného roztokem 1,211 g tris(hydroxymethyl)methylaminu v 10 ml vody a použitím 3,81 g kyseliny 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylmáslé se získá tris(hydroxymethyl)methylamonium 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylbutyrát (4,56 g).

Mikroanalýza: $C_{27}H_{32}ClNO \cdot 0,25 H_2O$

vypočteno: 64,0 % C, 6,4 % H, 2,8 % N,
nalezeno: 63,8 % C, 6,3 % H, 2,5 % N.

P ř í k l a d 9

Opakuje se postup podle příkladu 6 za vzniku vodného roztoku sodné soli 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylmáslé kyseliny. K vodnému roztoku se přidá roztok 0,564 g chloridu vápenatého v 50 ml vody. Vzniklá hustá sraženina, která se vyloučí, se oddělí filtrací a promyje vodou a ethanolem, suší se ve vakuu nad kysličníkem fosforečným při 90 °C do konstantní hmotnosti za vzniku 3,86 g vápenaté soli kyseliny 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylmáslé.

Mikroanalýza: $C_{46}H_{40}Cl_2O_6Ca \cdot 1,5 H_2O$

vypočteno: 66,8 % C, 5,2 % H, 8,6 % Cl,
nalezeno: 66,6 % C, 5,2 % H, 8,2 % Cl.

P ř í k l a d 10

Přebytek amoniakálního methanolu se přidá k roztoku 4,0 g 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylmáslé kyseliny v 50 ml methanolu. Směs se odpaří a získaný zbytek se rekrystalizuje ze směsi etheru a hexanu za vzniku amoniové soli kyseliny 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]-2-fenylmáslé (3,68 g).

Mikroanalýza: $C_{23}H_{24}ClNO_3 \cdot 0,25 H_2O$

vypočteno: 68,7 % C, 6,1 % H, 3,5 % N,
nalezeno: 68,7 % C, 6,1 % H, 3,2 % N.

P ř í k l a d y 11 až 14

Použitím obdobného postupu, jak je popsáno v příkladu 1, ale za použití vodného methanolickeho hydroxidu sodného, se získají dále uvedené kyseliny obecného vzorce I ve výtěžcích 60 až 85 % hydrolýzou odpovídajících methyl- nebo ethylesterů následovanou rekrystalizací surového produktu ze směsi ethylacetát/hexan.

Příklad	R ¹	R ²	Optická forma	Teplo ¹ a tání (°C)
11	H	Ph	(±)	136 až 137
12	H	Ph	(+)	119 až 121 (pozn. a)
13	H	Ph	(-)	120 až 121 (pozn. b)
14	H	4-Cl-Ph	(±)	120 až 122

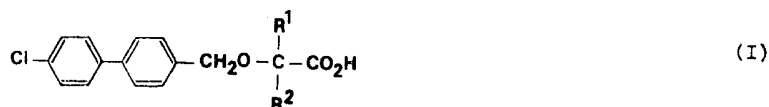
pozn. a: $[\alpha]_D^{25} = +104^\circ$ (c = 1, chloroform)

pozn. b: $[\alpha]_D^{25} = -104^\circ$ (c = 2,1, chloroform)

Výchozí suroviny vzorce III je možno získat způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2-[4-(4-chlorfenyl)benzyloxy]alkanových kyselin obecného vzorce I,



ve kterém znamená

R¹ vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a

R² fenyl, popřípadě substituovaný halogenem,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné bazické adiční soli, v racemické nebo opticky aktivní formě, vyznačující se tím, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce II,



ve kterém znamená

Q alkoxykarbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo kyanoskupinu a

R¹ a R² mají výše uvedený význam,

a popřípadě se pro přípravu farmaceuticky přijatelné bazické adiční soli nechá reagovat kyselina obecného vzorce I s bází poskytující farmaceuticky přijatelný kation,

a popřípadě se pro přípravu opticky aktivního izomeru kyseliny obecného vzorce I štěpí racemická forma kyseliny reakcí s opticky aktivní formou organické báze, vzniklá sůl se oddělí a opticky aktivní forma kyseliny obecného vzorce I se uvolní okyselením výše uvedené soli, nebo se postup provede s opticky aktivní formou sloučeniny obecného vzorce II.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se hydrolyza provádí reakcí sloučeniny obecného vzorce II s bází v organickém rozpouštědle, popřípadě smíšeném s vodou, a při teplotě od 15 do 100 °C.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako báze používá hydroxidu alkalického kovu, jako je hydroxid sodný nebo draselný, jako organického rozpouštědla methanolu nebo ethanolu a hydrolyza se provádí při teplotě v rozmezí od 60 do 80 °C.

4. Způsob podle bodů 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že se používá výchozí sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R^1 znamená methyl nebo ethyl, R^2 fenyl a Q má výše uvedený význam.