



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 05.01.72 (P. 152755)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 15.10.73

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

MKP

C07c 69/76

C07c 147/14

Int. Cl.²

C07C 69/76

C07C 147/14

OPIS PATENTOWY

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych estrów kwasu indenylooctowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych estrów kwasu indenylooctowego.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki mają wzór ogólny 1, w którym X oznacza niższy rodnik alkoksylowy lub atom chlorowca, X' oznacza atom wodoru lub chlorowca, X'' oznacza atom wodoru lub chlorowca, Y oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, Z oznacza rodnik p-metylosulfinylobenzylidenyloowy, a R oznacza funkcyjną grupę acyloksyalkilową o wzorze -CH(A)-O-B, w którym A oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik chlorowcoalkilowy lub arylo-

lowy, a B oznacza grupę acylową. Najbardziej korzystnymi związkami są związki o wzorze 1, w którym X oznacza atom chlorowca, X' oznacza atom wodoru, Y oznacza atom wodoru, Z oznacza rodnik p-metylosulfinylobenzylidenyloowy, A oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a B oznacza grupę acetylową, trójmetyloacetylową lub benzoilową.

Przykładem korzystnych związków wytworzonych sposobem według wynalazku jest zwłaszcza 5-fluoro-2-metylo-1- (p-metylosulfinylobenzylideno) -3- indenylooctan trójmetyloacetoksymetylu.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się poddając reakcji sól kwasu indenylooctowego z odpowiednim halogenkiem acyloksyalkilu, albo wolny kwas lub jego sól srebrną z odpowiednim halogenkiem acyloksyalkilu. Związki o wzorze 1 wytwarza się także poddając reakcji pochodną chlorowcometylową kwasu indenylooctowego o wzorze 2, w którym X, X', X'', Z i A mają

2

wyżej podane znaczenie, a C oznacza atom chlorowca z solą srebrną kwasu o żądanej grupie acylowej.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki stosuje się w leczeniu stanów zapalnych przez ograniczenie zapalenia i łagodzenie bólu w takich chorobach jak pierwotnie postępujący gościec stawowy, zapalenie kostnowowowe patologiczne, dna, zakaźne zapalenie stawów i ostra choroba gośćcowa. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są szczególnie użyteczne z racji przedłużonego czasu rozszczepienia in vivo, dzięki czemu są środkami przeciwpalnymi o przedłużonym działaniu.

Związki o wzorze 1 wykazują również działanie przeciwgorączkowe i znieczulające. W tym celu podaje się je i stosuje w taki sam sposób i w takich samych dawkach jak przy leczeniu stanów zapalnych, opisanym w dalszym ciągu.

Stany zapalne leczy się przez lokalne, doustne, doodbytne lub pozajelitowe podawanie preparatu związku o wzorze 1, zwłaszcza związków o korzystnych właściwościach, z nietoksycznym, farmaceutycznie dopuszczalnym nośnikiem.

Jako nietoksyczne, farmaceutycznie dopuszczalne nośniki stosuje się substancje stałe, takie jak laktoza, skrobia kukurydziana, żelatyna, talk, sterydy, kwas stearynowy, stearynian magnezu, kaolin, cukier, agar, pektyna, kora akacji albo substancje ciekłe, takie jak olej z orzechów ziemnych, olej z oliwek, olej sezamowy lub woda. Nośnik lub rozcieńczalnik może zawierać substancję opóźniającą działanie leków, taką jak monostearynian gliceryny lub dwustearynian gliceryny, ewentualnie z woskiem.

Preparaty farmaceutyczne mogą być w wielu postaciach. Na przykład, gdy stosuje się nośnik stały, preparaty są w postaci tabletek, kapsulek, proszków, kołaczyków, pastylek kształtu romboidalnego, wytwarzanych znanymi sposobami. Gdy stosuje się nośnik ciekły, preparaty mają postać miękkich żelatynowych kapsulek, syropów, roztworów wodnych lub zawiesin w cieczy. Czopki wytwarza się znanymi sposobami przez zmieszanie związku aktywnego z niedrażniącym nośnikiem, stałym w temperaturze pokojowej, lecz ciekłym w temperaturze odbytu. Takim nośnikiem jest masło kakaowe i glikol polietylenowy. Gąłaretki i płyny do stosowania lokalnego wytwarza się znanymi metodami.

Aktywne związki o wzorze 1 podaje się w ilościach wystarczających do leczenia stanów zapalnych, tzn. do ograniczenia zapalenia. Preparaty farmaceutyczne podaje się w ilości 0,1–50 mg związku aktywnego na 1 kg wagi ciała w ciągu dnia (5 mg – 3,5 g dziennie na pacjenta), korzystnie 1 – 15 mg na 1 kg wagi ciała dziennie (50 mg – 1 g dziennie na pacjenta). Najszybsze i najbardziej skuteczne działanie przeciwzapalne uzyskuje się przy doustnej dziennej dawce 1–15 mg/kg. Należy zaznaczyć, że ilość związku aktywnego zależy również od aktywności poszczególnych związków. Ponadto wiele innych czynników, jak wiek pacjenta, ciężar ciała, płeć, dieta, czas podawania leku, droga podawania, częstota wypróżnień, zestaw leków, wrażliwość reakcji, przebieg choroby muszą być brane pod uwagę przy stosowaniu leku.

Poniższe przykłady ilustrują sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Wytwarzanie 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenylooctanu trójmetyloacetoksymetylu.

Do 0,5 mola 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenylooctanu sodu w 250 ml acetonu dodaje się 0,5 g jodku sodowego w 5 ml wody i 0,05 mola trójmetylooctanu chlorometylu. Mieszaninę miesza się w ciągu 12 godzin i wylewa do wody z lodem w celu wytrącenia produktu o temperaturze topnienia 88–89°C.

Przykład II. Wytwarzanie 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenylooctanu trójmetyloacetoksymetylu.

Do 0,05 mola 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenylooctanu sodu dodaje się 0,25 mola pirydyny i 0,05 mola trójmetylooctanu bromometylu w trakcie oziębienia. Mieszaninę miesza się i wylewa do dużej objętości wody z lodem w celu wytrącenia produktu o temperaturze topnienia 88–89°C, wydajność 70%.

Przykład III. Wytwarzanie 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenylooctanu trójmetyloacetoksymetylu.

Do 0,1 mola 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenylooctanu sodu dodaje się powoli 100 ml dwumetyloformamidu zawierającego 0,1 mola wodorku sodowego, w temperaturze 20°C, a następnie 0,1 mola trójmetylooctanu chlorometylu w trakcie oziębienia. Mieszaninę miesza się krótko w temperaturze 10°C a następnie wylewa do wody w celu wytrącenia produktu o temperaturze topnienia 88–89°C.

Przykład IV. Wytwarzanie 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenylooctanu trójmetyloacetoksymetylu.

Do zawiesiny 0,1 mola (46,5 g) 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenylooctanu srebra w 500 ml III-rzęd. butanolu dodaje się 0,1 mola (19,5 g)

trójmetylooctanu bromometylu i 10 ml trójetyloaminy. Mieszaninę miesza się w ciągu kilku godzin i przesącza. Przesącz wlewa się do zimnego, rozcieńczonego kwasu octowego w celu wytrącenia produktu o temperaturze topnienia 88–89°C.

Przykład V. Wytwarzanie 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenylooctanu trójmetyloacetoksymetylu.

Do 0,1 mola 1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-2-metylo-5-fluoro-3-indenylooctanu chlorometylu w 250 ml eteru dodaje się 0,1 mola trójmetylooctanu srebra. Mieszaninę miesza się w ciągu nocy, a następnie przesącza w celu oddzielenia chlorku srebrowego. Mieszaninę przesącza kontynuując się jeszcze w ciągu nocy. Po zatężeniu przesącza otrzymuje się ciężką papkę produktu o temperaturze topnienia 88–89°C.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą wchodzić w skład preparatów farmaceutycznych, których składy i sposób sporządzenia przykładowo podano niżej.

A. Mieszaninę 250 części 6-fluoro-5-metoksy-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenylooctanu trójmetyloacetoksymetylu i 25 części laktazy granuluje się dodając potrzebną ilość wody. Do granulatu dodaje się 100 części skrobii kukurydzianej. Masę przepuszcza się przez sito 16-mesh. Granulki suszy się w temperaturze poniżej 60°C. Suche granulki przesiewa się przez sito 16-mesh i miesza z 3,8 części stearynianu magnezu. Następnie prasuje się je na tabletki odpowiednio do podawania doustnego jako środek przeciwzapalny.

B. Mieszaninę 50 części 5,6-dwufuoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenylooctanu acetoksymetylu, 3 części soli wapniowej kwasu lignosulfonowego i 237 części wody miele się w młynie kulowym, aż wszystkie cząstki 1-cynamilo-5-metoksy-2-metylo-3-indoliloctanu acetoksymetylu będą miały wymiary poniżej 10 mikronów. Zawiesinę rozcieńcza się roztworem zawierającym 3 części soli sodowej karboksymetylocelulozy i 0,9 części estru butylowego kwasu p-hydroksybenzoesowego w 300 częściach wody. Otrzymuje się wodną zawiesinę do podawania doustnego w celach terapeutycznych.

C. Mieszaninę 250 części 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenylooctanu benzoiloksymetylu, 200 części skrobii kukurydzianej i 30 części kwasu alginowego miesza się z potrzebną ilością 10% wodnej pasty skrobii kukurydzianej i granuluje. Granulki suszy się w strumieniu ciepłego powietrza i przesiewa przez sito 16-mesh, miesza z 6 częściami stearynianu magnezu i prasuje tabletki do podawania doustnego.

D. Mieszaninę 500 części 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenylooctanu trójmetyloacetoksymetylu, 60 części skrobii kukurydzianej i 20 części gumy arabskiej granuluje się z potrzebną ilością wody. Następnie masę przepuszcza się przez sito 12-mesh i suszy granulki w strumieniu powietrza ciepłego. Suche granulki przepuszcza się przez sito 16-mesh, miesza z 5 częściami stearynianu magnezu i prasuje tabletki do podawania doustnego.

Z innych wytworzonych sposobem według wynalazku estrów acyloksyalkilowych, wytwarza się preparaty farmaceutyczne, w sposób wyżej opisany.

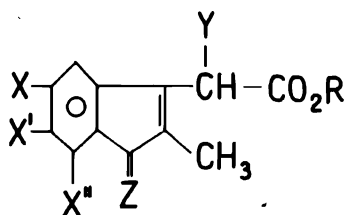
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych estrów kwasu indeniloctowego o wzorze 1, w którym X oznacza

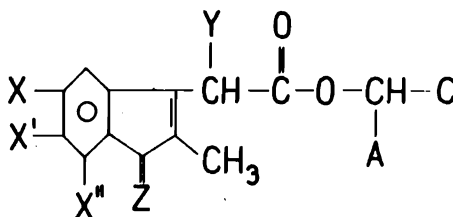
niższy rodnik alkoksylowy lub atom chlorowca, X' oznacza atom wodoru lub chlorowca, X'' oznacza atom wodoru lub chlorowca, Y oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, Z oznacza rodnik p-metylosulfinylobenzylidenyowy, R oznacza funkcijną grupę acyloksyalkilową o wzorze $-\text{CH}(\text{A})-\text{O}-\text{B}$, w którym A oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik chlorowcoalkilowy lub rodnik aryłowy, a B oznacza grupę acylową, **znamienny** tym, że podstawiony kwas indenylooctowy lub jego sól poddaje się reakcji z halogenkiem acyloksyalkilu.

2. Sposób wytwarzania nowych podstawionych estrów kwasu indenylooctowego o wzorze 1, w którym X oznacza

niższy rodnik alkoksylowy lub atom chlorowca, X' oznacza atom wodoru lub chlorowca, X'' oznacza atom wodoru lub chlorowca, Y oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, Z oznacza rodnik p-metylosulfinylobenzylidenyowy, R oznacza funkcijną grupę acyloksyalkilową o wzorze $-\text{CH}(\text{A})-\text{O}-\text{B}$, w którym A oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik chlorowcoalkilowy lub rodnik aryłowy, a B oznacza grupę acylową, **znamienny** tym, że podstawiony ester kwasu indenylooctowego o wzorze 2, w którym X, X', X'', Y, Z i A mają wyżej podane znaczenie a C oznacza atom chlorowca poddaje się reakcji z solą srebrną organicznego kwasu o wzorze RCOOH , w którym R ma wyżej podane znaczenie.



Wzór 1



Wzór 2

