

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

87 251

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 25.10.71 (P. 151206)

Pierwszeństwo: 30.10.70
Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1977

MKP
C07c 103/38

Int. Cl.².
C07C 103/38

CZŁOŁNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania /3-trójkfluorometylofenoksy/ 4-chlorofenylo/ octanu 2-acetamidoetylu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego /3-trójkfluorometylofenoksy/ 4-chlorofenylo/ octanu 2-acetamidoetylu o wzorze 1.

Nie jest obecnie ustalona rzeczywista rola cholesterolu i trójklicerydów w umiejscowieniu płytek miażdżycowych, jednakże liczne badania potwierdzają pogląd, że cholesterol i trójklicerydy odgrywają ważną rolę w patogenezie miażdżycowego stwardnienia tętnic, ponieważ razem z innymi lipidami i fibryną gromadzą się one w warstwie wewnętrznej i wyściółkowej tętnicy i powodują uszkodzenie tętnicy.

Celem wynalazku jest podanie sposobu wytwarzania nowego związku /3-trójkfluorometylofenoksy/ 4-chlorofenylo/ octanu 2-acetamidoetylu o wzorze 1, który okazał się skutecznym środkiem obniżającym stężenie cholesterolu, trójklicerydów i innych lipidów w surowicy krwi. Związek ten powoduje znaczne obniżenie zawartości cholesterolu i trójklicerydów w surowicy i działanie jego nie powoduje żadnego lub tylko niewielkie podrażnienie przewodu żołądkowo-jelitowego.

Sposób według wynalazku polega na tym, że /4-chlorofenylo/ halogenooctanu 2-acetamidoetylu o wzorze 2 w którym X oznacza atom chlorowca, korzystnie bromu poddaje się reakcji z 3-trójkfluorometylofenolem o wzorze 3, w obecności zasady lub z odpowiednią solą 3-trójkfluorometylofenolu o wzorze 3.

Odpowiednimi solami są te sole, które otrzymuje się w wyniku reakcji 3-trójkfluorometylofenolu o wzorze 3 z dowolnym związkiem organicznym lub nieorganicznym mającym pH równe lub wyższe od 7. Typowymi przykładami takich soli są sole otrzymane z następujących zasadowych reagentów wodorotlenków metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, takich jak wodorotlenek sodowy, wodorotlenek potasowy, wodorotlenek wapniowy, wodorotlenek magnezowy i tym podobne, węglanów i dwuwęglanów metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych, takich jak węglan sodowy, węglan potasowy, węglan wapniowy, kwaśny węglan sodowy, kwaśny węglan potasowy i tym podobne, zasadowych tlenków metali, takich jak tlenek sodowy, tlenek potasowy, tlenek wapniowy, tlenek kadmiowy, tlenek złota, tlenek srebra i tym podobne, trzeciorzędowych zasad organicznych, na przykład trzeciorzędowych alkiloamin, takich jak trójkmetaminy, trójetaminy, pirydyna, i tym podobne, czwartorzędowych zasad amoniowych, na przykład alkoholów trójkalkilaminowych zawierają-

cych niższe grupy alkilowe, takich jak metanolan trójmetryloamoniowy, etanolan trójmetryloamoniowy i tym podobne, lub alkoholany metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, takich jak metanolan sodowy, etanolan sodowy, etanolan potasowy, trzeciorzędowy butanolan potasowy i tym podobne. Zamiast soli 3-trójfluorometrylofenolu, jako reagentu, można użyć także sam 3-trójfluorometrylofenol do tej reakcji. Jednakże w praktyce, w przypadku stosowania 3-trójfluorometrylofenolu jest korzystne prowadzenie reakcji w obecności zasady. Stosowanie zasadowego reagentu nie ma zasadniczego znaczenia dla procesu, jednakże przyspiesza on reakcję i zwiększa wydajność produktu.

Sposób według wynalazku, przy użyciu 3-trójfluorometrylofenolu w obecności zasady, przedstawiony jest na schemacie 1. W procesie tym można jednak stosować dowolną sól 3-trójfluorometrylofenolu, określoną powyżej, lub też po prostu sam 3-trójfluorometrylofenol.

W schemacie X oznacza chlorowiec, na przykład chlor, brom, fluor lub jod itp., a zasadą jest dowolny związek organiczny lub nieorganiczny o pH równym lub większym od 7. Tak więc, odpowiednimi zasadami są, np. dowolny alkohol, węglan, kwaśny węglan lub wodorotlenek metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, taki jak metanolan sodowy, metanolan potasowy, etanolan wapniowy, etanolan sodowy, węglan wapniowy, węglan potasowy, węglan wapniowy, kwaśny węglan sodowy, kwaśny węglan potasowy, wodorotlenek sodowy, wodorotlenek potasowy, lub wodorotlenek wapniowy, dowolna odpowiednia trzeciorzędowa, np. trójalkilamina, taka jak trójmetryloamina, trójmetryloamina i tym podobne, amina heterocykliczna, taka jak pirydyna lub chinolina i tym podobne, zasadowe tlenki metali, takie jak tlenek sodowy, tlenek potasowy, tlenek wapniowy, tlenek kadmiowy, tlenek złota, tlenek srebra i tym podobne lub czwartorzędowe zasady amoniowe, na przykład alkoholany trójalkilamoniowe zawierające niższe grupy alkilowe, takie jak metanolan trójmetryloamoniowy, etanolan trójmetryloamoniowy i tym podobne.

Wybór rozpuszczalnika nie ma decydującego wpływu na reakcję i na ogół proces może być prowadzony w dowolnym obojętnym środowisku, w którym reagenty są rozpuszczalne w dostatecznym stopniu. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są na przykład czterohydrofuran, chlorek metylenu lub węglowodory alifatyczne, acykliczne i aromatyczne, jak pentan, heksan, dekan, dodekan, cykloheksan, benzen, toluen, ksylen i tym podobne lub alkanole, na przykład niższe alkanole, takie jak metanol, etanol i tym podobne. Jednakże synteza przebiega najkorzystniej w węglowodorach podanego wyżej rodzaju i dlatego stosowanie takich rozpuszczalników stanowi zalecaną odmianę wynalazku. Proces może być również prowadzony w temperaturze pokojowej, lecz w praktyce reakcja przebiega łatwiej po podgrzaniu. Na ogół, najlepiej jest stosować temperatury w zakresie od około 40°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej w ciągu okresu trwającego od około jednej do dwudziestu godzin.

/3-trójfluorometrylofenoksy/ /4-chlorofenylo/ octan 2-acetamidoetylu o wzorze 1 produkt niniejszego wynalazku jest krystalicznym ciałem stałym, który można oczyścić przez rekrytalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika lub z mieszaniny rozpuszczalników, jak na przykład przez reakrytalizację z niższego alkanolu, takiego jak metanol, etanol lub izopropanol i tym podobne lub z mieszaniny wymienionych alkanoli.

Korzystny sposób wytwarzania substratu do sposobu według wynalazku, mianowicie związku o wzorze 2, jest sposób przedstawiony na schemacie 2. Polega on na reakcji kwasu 4-chlorofenylooctowego o wzorze 4 ze środkiem chlorowującym (na schemacie przykładowo chlorek tionylu) i następnie na reakcji wytworzonego halogenku 4-chlorofenylooctylu o wzorze 5 z drugim środkiem chlorowującym do wymiany chlorowca na wodor przy węglu w położeniu α w grupie halogenku kwasowego. Na schemacie przykładowo zastosowano tu brom. Otrzymany tak halogenek /4-chlorofenylo/halogenoacetylul o wzorze 6 poddaje się następnie reakcji z 2-acetamidoetanolem w obecności zasady, jak pirydyna lub węglan sodowy. W reakcji tej początkowy etap chlorowania, który powoduje zamianę kwasu 4-chlorofenylooctowego (wzór 4) na jego halogenek kwasowy, może być wykonany przy użyciu dowolnego reagentu, zdolnego do zamiany kwasów karboksylowych na ich odpowiednie halogenki kwasowe. Tak więc, odpowiednimi reagentami są, np. halogenki tionylu, takie jak chlorek tionylu, bromek tionylu i tym podobne. Otrzymany w ten sposób halogenek 4-chlorofenylooctylu może być następnie wyodrębniony i oczyszczony, lub, co zwykle wykonuje się w praktyce, wymieniony pośredni związek, halogenek 4-chlorofenylooctylu, pozostawia się w roztworze i na mieszaninę reakcyjną działa się drugim związkiem chlorowującym, zdolnym do zamiany wymienionego halogenku kwasu na pożądaną związek przejściowy, halogenek /4-chlorofenylo/halogenoacetylul. Odpowiednim środkiem chlorowującym, który może być stosowany w tym etapie, jest na przykład brom i chlor i tym podobne.

Następujące przykłady ilustrują wynalazek, nie ograniczając jego zakresu, ponieważ można zastosować inne warunki reakcji i inne funkcjonalnie równoważne reagenty, otrzymujące identyczny produkt, /3-trójfluorometrylofenoksy/ /4-chlorofenylo/octan 2-acetamidoetylu.

Przykład I. /3-trójfлуorometylofenoksy/ /4-chlorofenylo/octan 2-acetamidoetylu.

Etap A: Chlorek /4-chlorofenylo/bromoacetylu 170 g (1 mol) kwasu 4-chlorofenylooctowego i 150 g (1,25 mola) chlorku tionylu umieszcza się w kolbie 2-litrowej, wyposażonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz. Mieszaninę miesza się i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, podczas gdy dodaje się 160 g (1,0 mola) bromu z wkraplacza w ciągu 3 godzin. Następnie ogrzewa się nadal do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Następnie usuwa się części lotne przy użyciu aspiratora, dodaje się 500 ml suchego benzenu i odparowuje pod próżnią. Otrzymuje się w ten sposób 2,68 g chlorku /4-chlorofenylo/bromoacetylu w postaci brązowego oleju.

Etap B: /4-chlorofenylo/bromoocetan 2-acetamidoetylu. Roztwór 268 g (1,0 mol) chlorku /4-chlorofenylo/bromoacetylu w 415 ml eteru dodaje się do mieszaniny 103 g (1,0 mola) 2-acetamidoetanolu, 1164 ml dwumetyloformamidu i 90 ml pirydyny w temperaturze 5°C w ciągu 30 minut. Miesza się mieszaninę reakcyjną i chroni ją przed dostępem wilgoci z powietrza w czasie dodawania. Po dalszym mieszanii w ciągu 1 godziny w temperaturze 5°C ogrzewa się mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i pozostawia na 16 godzin. Dodaje się 2 litry wody i 1,66 litra eteru, oddziela się otrzymaną warstwę wodną i ekstrahuje dwukrotnie przy użyciu 1,66 litra eteru. Następnie łączy się ekstrakty eterowe i suszy je nad siarczanem sodowym. Roztwór eterowy zatęża się, przemywa eterem i rozcieńcza koncentrat przy użyciu 200 ml metanolu. Otrzymany w ten sposób metanolowy roztwór /4-chlorofenylo/bromoocetanu 2-acetamidoetylu stosuje się bezpośrednio w następnym etapie.

Etap C: /3-trójfлуorometylofenoksy/ /4-chlorofenylo/octan 2-acetamidoetylu. 163,2 g (1,0 mola) 3-trójfлуorometylofenolu w 200 ml benzenu dodaje się do mieszaniny 1,0 mola metanolanu sodowego w 1 litrze benzenu. Do tej mieszaniny dodaje się roztwór 334,5 g (1,0 mola) /4-chlorofenylo/bromoocetanu 2-acetamidoetylu w 200 ml benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin a następnie zatęża pod próżnią. Do pozostałości dodaje się 4,0 litra eteru i 1,2 litra wody i oddziela się warstwę organiczną, przemywa rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym i wodą, a następnie suszy nad siarczanem sodowym. Roztwór benzenowy zatęża się i otrzymuje się 382 g krystalicznej pozostałości o temperaturze topnienia 82-89°C. Rekrytalizacja z izopropanolu daje 254 g /3-trójfлуorometylofenoksy/ /4-chlorofenylo/octanu 2-acetamidoetylu o temperaturze topnienia 93,5-95,5°C.

Po zastąpieniu reagentu, 3-trójfлуorometylofenolu w sposobie według przykładu I, etap C, przez równomolową ilość soli sodowej 3-trójfлуorometylofenolu i 200 ml benzenu i postępując w opisany w nim sposób otrzymuje się octan /3-trójfлуorometylofenoksy/ /4-chlorofenylo/-2-acetoamidoetylu. Rekrytalizacja z etanolu daje prawie czysty związek o temperaturze topnienia 92-94°C.

Przykład II. /3-trójfлуorometylofenoksy/ /4-chlorofenylo/octan 2-acetamidoetylu.

Etap A: Chlorek 4-chlorofenyloacetylu i chlorek /4-chlorofenylo/ bromoacetylu. 13,0 g (0,117 mola) chlorku tionylu dodano do 17,06 g (0,1 mola) kwasu 4-chlorofenylooctowego i otrzymaną mieszaninę mieszano i doprowadzono do wrzenia. Następnie mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu pół godziny i ochłodzono, otrzymując roztwór chlorku 4-chlorofenyloacetylu.

Do ochłodzonego roztworu chlorku 4-chlorofenyloacetylu dodano 20,0 g (0,125 mola) bromu, otrzymano mieszaninę którą chroniono przed dostępem wilgoci z powietrza i ogrzewano w temperaturze 105° pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Następnie otrzymaną mieszaninę poddano w ciągu krótkiego czasu destylacji próżniowej w celu usunięcia nisko wrzących frakcji i dodano 3 porcje po 10 ml benzenu oraz destylowano mieszaninę pod ciśnieniem atmosferycznym otrzymując chlorek /4-chlorofenylo/bromoacetylu.

Etap B: /4-chlorofenylo/bromoocetan 2-acetamidoetylu. Surowy chlorek /4-chlorofenylo/bromoacetylu otrzymano w etapie A rozpuszczono w 100 cm³ benzenu i dodano do tej mieszaniny 11,0 g suszonego bezwodnego węglanu sodowego. Następnie dodano w 10 porcjach 10,3 g (0,1 mola) 2-acetamidoetanolu mieszając i chłodząc mieszaninę, aby złagodzić przebieg słabo egzotermicznej reakcji. W ciągu 15 minut od dodania ostatniej porcji 2-acetamidoetanolu estryfikacja była zakończona. Otrzymany w ten sposób /4-chlorofenylo/bromoocetanu 2-acetamidoetylu użyto bezpośrednio w następującym etapie.

Etap C: /3-trójfлуorometylofenoksy/ /4-chlorofenylo/octan 2-acetamidoetylu. Roztwór /4-chlorofenylo/bromoocetanu 2-acetamidoetylu z etapu B przeniesiono do rozdzielacza i przemyto przy użyciu dwu porcji wody po 100 cm³. Następnie przemyto kolbę do rozdzielacza przy użyciu mieszaniny 10 cm³ wody i 10 cm³ wody i pozostawiono mokrą. Do tego roztworu dodano, mieszając, 11,0 g węglanu sodowego, a następnie 16,2 g 3-trójfлуorometylofenolu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin a następnie ochłodzono i ekstrahowano 100 cm³ wody. 100 cm³ lodowato zimnego 0,5 N roztworu wodorotlenku sodowego, 100 cm³ 3% roztworu dwuwęglanu sodowego i 100 cm³ 1% roztworu chlorku sodowego. Następnie mieszaninę mieszano z 10,0 g siarczanu sodowego, dodano 1,0 g odbarwiającego węgla aktywnego.

i otrzymaną mieszaninę przesączono i poddano destylacji próżniowej w celu usunięcia benzenu. Następnie mieszaninę płukano przy użyciu 2 porcji po 50 cm³ metylocykloheksanu, otrzymując 32,4 g (0,078 mola) surowego 78% /3-trójtfluorometylofenoksy/ /4-chlorofenylo/octanu 2-acetamidoetylu, który częściowo wykryształizował podczas stania. Krystalizacja surowego produktu z 36 cm³ izopropanolu dała z 79%-wą wydajnością 25,5 g (0,0617 mola) /3-trójtfluorometylofenoksy/ /4-chlorofenylo/octanu 2-acetamidoetylu (wzór 1) o temperaturze topnienia 92-94°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania /3-trójtfluorometylofenoksy//4-chlorofenylo/octanu 2-acetamidoetylu o wzorze 1, z n a m i e n n y t y m, że /4-chlorofenylo/halogenooctan 2-acetamidoetylu o wzorze 2, w którym X oznacza atom chlorowca poddaje się reakcji z 3-trójtfluorometylofenolem o wzorze 3, korzystnie w obecności zasady lub z solą 3-trójtfluorometylofenolu o wzorze 3.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że /4-chlorofenylo/bromoocetan 2-acetamidoetylu poddaje się reakcji z 3-trójtfluorometylofenolem w obecności zasady.

3. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że jako zasadę stosuje się związek metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych.

4. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m, że jako zasadę stosuje się alkohol metalu alkalicznego, węglan metalu alkalicznego, wodorotlenek metalu alkalicznego lub kwaśny węglan metalu alkalicznego.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że /4-chlorofenylo/ halogenooctan 2-acetamidoetylu poddaje się reakcji z 3-trójtfluorometylofenolem w rozpuszczalniku węglowodorowym i w obecności zasady takiej jak alkohol metalu alkalicznego lub węglan metalu alkalicznego, w temperaturze od około 40°C temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

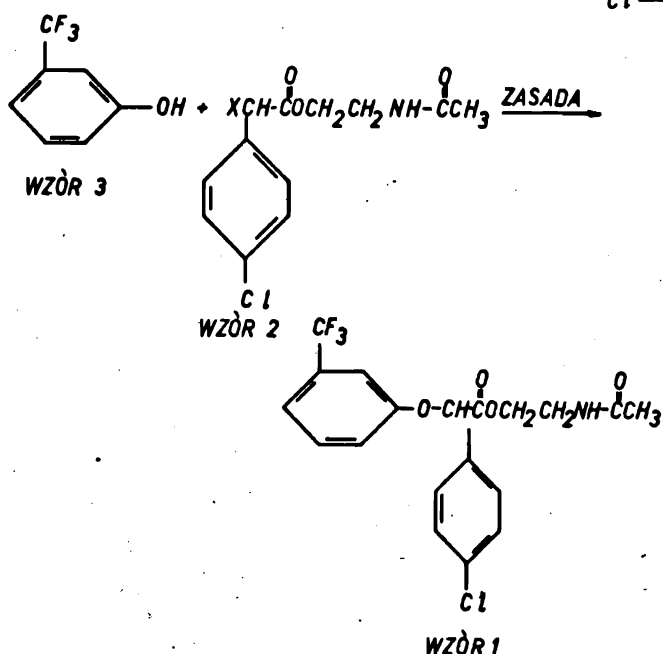
6. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że jako zasadę stosuje się węglan sodowy.

7. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że jako rozpuszczalnik węglowodorowy stosuje się benzen.

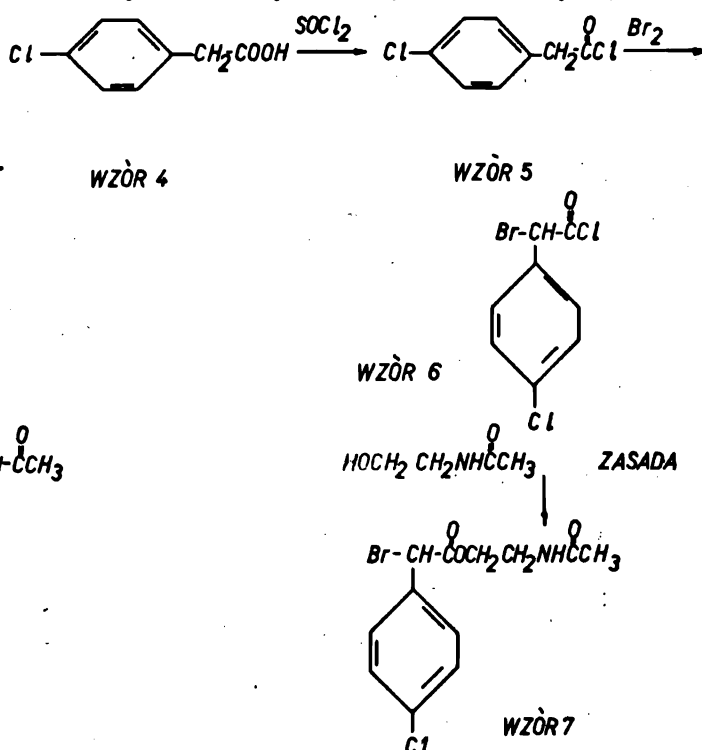
8. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

9. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że /4-chlorofenylo/bromoocetan 2-acetamidoetylu poddaje się reakcji z solą 3-trójtfluorometylofenolu.

10. Sposób według zastrz. 9, z n a m i e n n y t y m, że jako sól 3-trójtfluorometylofenolu stosuje się sól metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych.



SCHEMAT 1



SCHEMAT 2