



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 59/13
C 07 C 69/712
C 07 C 149/40



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

617 656

⑫① Gesuchsnummer: 8978/79

⑦③ Inhaber:
Siegfried Aktiengesellschaft, Zofingen

⑫② Teilgesuch von: 15329/74

⑫② Anmeldungsdatum: 18.11.1974

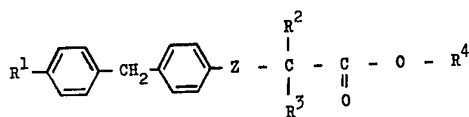
⑫④ Patent erteilt: 13.06.1980

⑦② Erfinder:
Dr. Kurt Thiele, Zofingen
Dr. Quazi Ahmed, Zofingen
Dr. Rudolf Adrian, Vordemwald
Dr. Ulrich Jahn, Zofingen

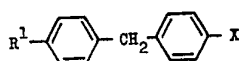
⑫⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 13.06.1980

⑤④ Verfahren zur Herstellung neuer Diphenylmethan-Derivate.

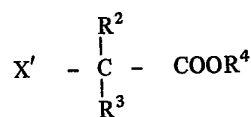
⑤⑦ Diphenylmethan-Derivate der Formel



in welcher R¹ Wasserstoff, Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Hydroxyl ist, R² und R³ niedere Alkylgruppen mit zusammen mindestens 3 C-Atomen sind, R⁴ Wasserstoff, eine organische Gruppe oder ein Kation ist und Z Sauerstoff oder Schwefel sein kann, aber Schwefel sein muss, wenn R⁴ Niederalkyl ist, werden erhalten durch Kondensation eines Diphenylmethan-Derivates der Formel



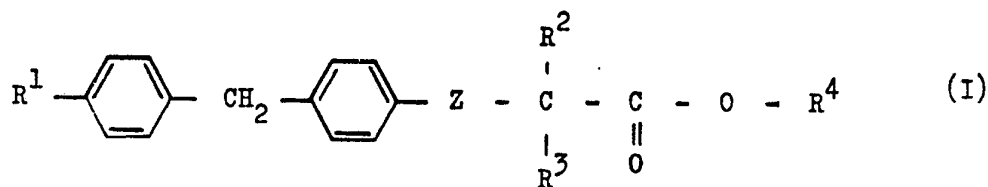
mit einem Carbonsäure-Derivat der Formel



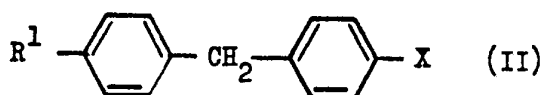
wobei X und X' zwei sich dabei unter Zurücklassung eines Sauerstoff- bzw. Schwefelatoms abspaltende Reste sind. Die erhaltenen Verbindungen haben sich als cholesterin- und triglyceridspiegelsenkende Mittel mit überraschend starker Wirksamkeit erwiesen.

PATENTANSPRÜCHE

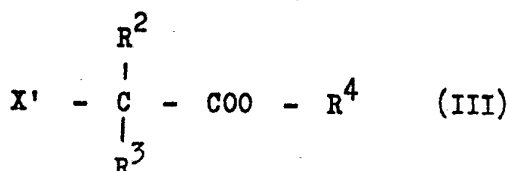
1. Verfahren zur Herstellung neuer Diphenylmethan-Derivate der Formel



in welcher R^1 Wasserstoff, Halogen, eine niedere Alkyl- oder Alkoxygruppe oder eine Hydroxygruppe bedeutet, R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und niedere Alkylgruppen mit zusammen mindestens 3 C-Atomen darstellen, R^4 Wasserstoff, eine organische Gruppe oder das Kation einer pharmazeutisch unbedenklichen Base und Z entweder ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom ist mit der Einschränkung, dass Z ein Schwefelatom sein muss, wenn R^4 eine organische Gruppe in der Bedeutung von Niederalkyl ist, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Diphenylmethan-Derivat der Formel



zur Kondensation bringt mit einer Verbindung der Formel



wobei X und X' zwei unter Kondensationsbedingungen sich mit Ausnahme eines in einer derselben vorhandenen Sauerstoff- bzw. Schwefelatoms abspaltende Gruppen bedeuten.

15 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man durch entsprechende Wahl eines Ausgangsstoffes der Formel III ein Produkt der Formel I herstellt, bei dem R^2 und R^3 unterschiedliche Niederalkylreste sind.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die allfällige freie Carboxylgruppe durch Umsetzung mit einer Base in ein Salz umwandelt.

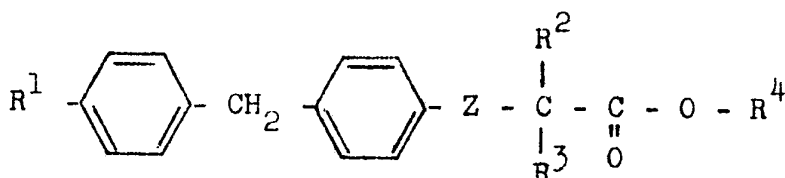
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Produkt der Formel I herstellt, bei dem R^4 eine Alkylgruppe mit bis zu 4 und vorzugsweise 2 C-Atomen ist.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Produkt der Formel I herstellt, bei dem R^4 die Pyridyl-3-methylgruppe ist.

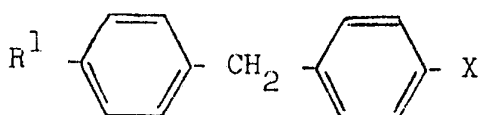
6. Verfahren nach Anspruch 1, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass man 4'-Chlor-4-hydroxy- bzw. 4'-Chlor-4-mercapto-diphenylmethan mit einem Ester einer 2-Halogenfettsäure kondensiert.

7. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das Produkt in seine optischen Isomeren aufspaltet.

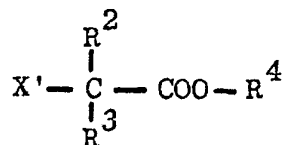
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Diphenylmethan-Derivate der Formel



in welcher R^1 Wasserstoff, Halogen (vorzugsweise Chlor), eine niedere Alkyl- oder Alkoxygruppe oder eine Hydroxygruppe bedeutet, R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und niedere Alkylgruppen mit zusammen mindestens 3 C-Atomen darstellen, R^4 Wasserstoff, eine organische Gruppe oder ein Kation einer pharmazeutisch unbedenklichen Base und Z entweder ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom ist, mit der Einschränkung jedoch, dass Z ein Schwefelatom sein muss, wenn R^4 eine organische Gruppe in der Bedeutung von Niederalkyl ist. Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen besteht darin, dass man ein Diphenylmethan-Derivat der Formel



zur Kondensation bringt mit einer Verbindung der Formel



wobei X und X' zwei unter Kondensationsbedingungen sich mit Ausnahme eines in einer derselben vorhandenen Sauerstoff- bzw. Schwefelatoms abspaltende Gruppen bedeuten, und die allenfalls freie Carboxylgruppe gewünschtenfalls in ein Salz umwandelt. Am einfachsten gestaltet sich dieses Vorgehen, wenn man von einem in 4'-Stellung entsprechend substituierten 4-Hydroxy- bzw. 4-Mercapto-diphenylmethan ausgeht und dieses mit einem α -Halogenfettsäure-Ester, am zweckmässigsten einem α -Brom- oder auch α -Chlorfettsäure-Ester, umsetzt.

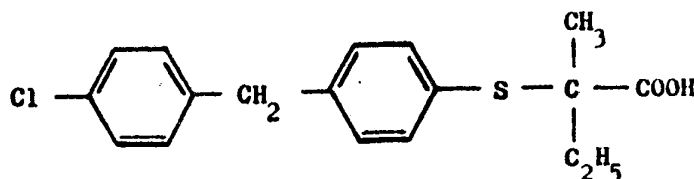
Ähnliche Phenoxycarbonsäure-Derivate, auch solche mit einem p-Chlorbenzyl-Substituenten in p-Stellung der Phenylgruppe, sind beispielsweise aus der GB-PS 860 303 bzw.

DE-OS 23 56 655 bekannt; es ist auch bekannt, dass solche Verbindungen den Cholesterin- und Lipidgehalt des Blutes zu senken vermögen. Es hat sich nun gezeigt, dass erfindungsgemäss erhältliche Diphenylmethan-Derivate, insbesondere

die Methyl-, Äthyl- und Pyridylmethylester sowie die Salze mit pharmakologisch unbedenklichen Metallionen (z. B. mit Alkali- oder Erdalkalimetallen, Aluminium und dgl.) solche Eigenschaften in überraschend gesteigertem Masse aufweisen.

Beispiel 1

2-Methyl-2-[4-(4'-chlorbenzyl)-phenylmercapto]-buttersäure («Sgd 37874»)



3,1 g Natriumhydrid (60%ige Suspension in Öl) werden in 60 ml Dimethylformamid (DMF) suspendiert. Dann wird eine Lösung von 11,8 g 4-(4'-Chlorbenzyl)-thiophenol in 12 ml DMF langsam und unter Rühren zugetropft, wobei sich das Gemisch erwärmt. Nach fortgesetztem Rühren während einer Stunde lässt man eine Lösung von 15,7 g 2-Brom-2-methyl-buttersäure-Äthylester in 16 ml DMF zutropfen und rührt während weiterer 2 Stunden bei 70° C. Anschliessend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mit 1n NaOH behandelt, und der unlösliche Ester wird mit Äther extrahiert. Eindampfen der ätherischen Lösung ergibt eine Rohausbeute von 17,7 g (97,5%). Der so als Zwischenprodukt erhaltene 2-Methyl-2-[4-(4'-chlorbenzyl)-phenylmercapto]-buttersäure-Äthylester wird in ungereinigtem Zustand zwecks Verseifung mit

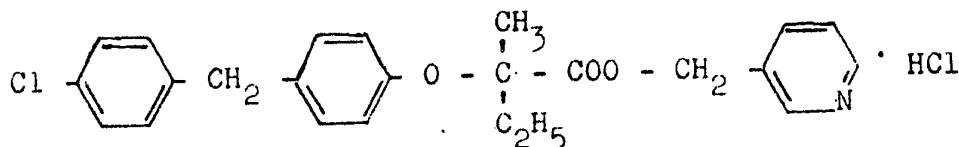
25 ml methanolischer KOH-Lösung (25%) während 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Wasser gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Nach Filtration wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Der eingedampfte Rückstand liefert 13,7 g rohes Produkt (80%), aus welchem man nach Umkristallisieren aus Benzin die reine Säure mit Smp. 88–89° C erhält.

²⁵ C₁₈H₁₉ClO₂S (334,9)
ber.: C 64,56 H 5,72 O 9,55 Cl 10,59 S 9,58
gef.: C 64,69 H 5,44 O 9,44 Cl 10,61 S 9,50

Das als Ausgangsstoff benützte 4-(4'-Chlorbenzyl)-thiophenol kann in Analogie zur Vorschrift in J. Org. Chem. 31, 3980 (1966) hergestellt werden.

Beispiel 2

2-Methyl-2-[4-(4'-chlorbenzyl)-phenoxy]-buttersäure-(3-oxy-methylpyridin)-ester-Hydrochlorid («Sgd 33374»)



Man löst 78 g (0,232 Mol) 2-Methyl-2-[4-(4'-chlorbenzyl)-phenoxy]-butyrylchlorid in 300 ml wasserfreiem Benzol und 200 ml wasserfreiem Pyridin und setzt dann eine Lösung von 27 g (0,47 Mol) 3-Hydroxy-methylpyridin in 20 ml wasserfreiem Benzol zu. Das Gemisch wird während 5 Stunden unter Rühren auf Rückflusstemperatur erhitzt und anschliessend in einem Büchi-Rotationsverdampfer eingedampft. Den braunen Rückstand nimmt man in Äther auf, extrahiert die Lösung mit Wasser, trocknet über MgSO₄ und dampft unter vermindertem Druck wieder ein. Der Rückstand wird in Cyclohexan gelöst und durch eine Säule von 250 g basischem Al₂O₃ filtriert. Das durch Abdestillieren des Cyclohexans erhaltene hellbraune Öl wird in Äther gelöst und mit einer Lösung von

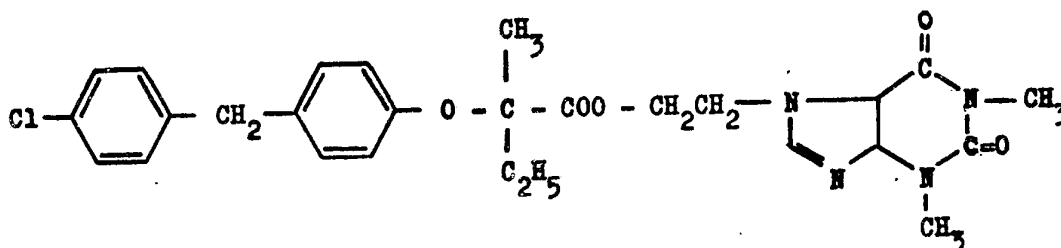
Chlorwasserstoff in Äther behandelt. Der kristalline Niederschlag liefert nach Umkristallisieren aus Dichlormethan/Äther 45 40,0 g Hydrochlorid als weisse glänzende Kristalle mit Smp. 111–114° C

⁵⁰ C₂₄H₂₄ClNO₃ · HCl (446,3)
ber.: C 64,58 H 5,65 N 3,14 O 10,75 Cl 15,89
gef.: C 64,95 H 5,65 N 2,98 O 10,46 Cl 16,00

Das als Ausgangsstoff benützte 2-Methyl-2-[4-(4'-chlorbenzyl)-phenoxy]-butyrylchlorid kann erhalten werden, indem man den gemäss Beispiel 1 als Produkt erhaltenen Äthylester mit alkoholischer Kalilauge verseift und die entstandene freie 55 Säure mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt.

Beispiel 3

2-Methyl-2-[4-(4'-chlorbenzyl)-phenoxy]-buttersäure-[7-(2-oxyäthyl)-theophyllin]-ester («Sgd 33274»)



Man löst 29 g (0,086 Mol) 2-Methyl-2-[4-(4'-chlorbenzyl)-phenoxy] butyrylchlorid in 200 ml wasserfreiem Xylol und 50 ml wasserfreiem Pyridin und gibt eine Lösung von 19,35 g (0,086 Mol) 7-(2-Hydroxyäthyl)-theophyllin in 50 ml wasserfreiem Xylol und 50 ml wasserfreiem Pyridin zu. Das Gemisch wird 24 Stunden unter Rühren auf Rückflusstemperatur erhitzt und anschliessend in einem Büchi-Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird mit Di-

chlormethan extrahiert, und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der dabei erhaltene feste Rückstand liefert nach Umkristallisieren aus Methanol 28,5 g Produkt mit Smp. 105–106° C.

$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_5$ (525,0)

ber.: C 61,77 H 5,57 N 10,67 O 15,24 Cl 6,75

gef.: C 61,83 H 5,59 N 10,57 O 15,15 Cl 6,94