

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

90 221

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07c 69/38

Zgłoszono: 18.02.74 (P. 168899)

Pierwszeństwo: 20.02.73 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Int. Cl.² C07C 69/38

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.75

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sandoz Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych estrów dwualkilowych kwasu bis-/4-alkanoilobenzylu/-malonowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych estrów dwualkilowych kwasu bis-/4-alkanoilobenzylu/-malonowego o wzorze 1, w którym obydwie podstawniki R_1 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, fluoru, chloru lub nierozgałęzioną grupę alkoksylową o 1–4 atomach węgla, obydwie podstawniki R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają rodnik metylowy lub etylowy, obydwie podstawniki R_3 są jednakowe lub różne i oznaczają rodnik metylowy lub etylowy, a obydwie podstawniki R_4 są jednakowe lub różne i oznaczają rodniki alkilowe o 1–4 atomach węgla.

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się w ten sposób, że związki o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chloru lub bromu, poddaje się reakcji ze związkami o wzorze 3, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie, a D oznacza atom metalu alkalicznego, w obecności mocnej zasady w obojętnym organicznym rozpuszczalniku.

Reakcję można prowadzić jak następuje. Reakcję związków o wzorze 2 ze związkami o wzorze 3 prowadzi się korzystnie w temperaturze 20–30°C, zwłaszcza w temperaturze 25°C. Jako mocne zasady stosuje się zwłaszcza wodorki metali alkalicznych, takie jak wodorek sodowy lub potasowy, oraz alkoholany metali alkalicznych, takie jak etylan sodowy lub potasowy, zwłaszcza etylan potasowy. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są alkohole o 1–4 atomach węgla, na przykład metanol lub etanol, dwumetyloformamid, a zwłaszcza dwumetyloacetamid. Czas trwania reakcji wynosi na przykład 12–24 godzin, zwłaszcza 16–20 godzin. W przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym podstawniki R_1 , R_2 i R_3 mają różne znaczenia, korzystnie stosuje się mieszaninę związków o wzorze 2. W związkach o wzorze 3 D oznacza zwłaszcza atom sodu lub potasu, a w związku o wzorze 2 X oznacza zwłaszcza atom bromu.

Wytworzone związki o wzorze 1 można wyodrębniać i oczyszczать w znany sposób.

Związki o wzorze 2 stosowane jako związki wyjściowe można wytwarzać korzystnie, poddając reakcji związki o wzorze 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, ze środkiem chlorującym lub bromującym w obecności związku tworzącego rodniki, w obojętnym organicznym rozpuszczalniku.

Odpowiednimi środkami bromującymi są brom, N-bromoimid kwasu ftalowego, N-bromoamid kwasu octowego, a zwłaszcza N-bromoimid kwasu bursztynowego. Odpowiednim środkiem chlorującym jest N-chlo-

roimid kwasu bursztynowego. Odpowiednimi związkami tworzącymi rodniki są nieorganiczne lub organiczne nadtlarki, na przykład nadtlarek benzoilu. Reakcję można równie¿ prowadzić w obecnoŝci ŝwiatła nadfioletowego. Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, przy czym odpowiednimi rozpuszczalnikami są chlorowcowane węglowodory, takie jak chlorek metylenu, chloroform i czterochlorek węgla, oraz aromatyczne węglowodory, takie jak benzen. Czas trwania reakcji mo¿e na przykład wynosić 12–48 godzin, zwaŝszcza 18–25 godzin.

Wytworzone związki o wzorze 2 można wyodrębniać i oczyszczać w znany sposób.

Związki o wzorach 3 i 4 stosowane jako związki wyjŝciowe są znane albo te¿ można je wytwarzać ze znanych związków wyjŝciowych w znany sposób.

Związki o wzorze 1 odznaczają się korzystnymi wlaŝciwoŝciami farmakodynamicznymi. Związki o wzorze 1 posiadają zwaŝszcza działanie obni¿ające poziom lipidów we krwi, zwaŝszcza poziom lipoprotein, jak to wynika z testu, w którym mierzy się spadek poziomu cholesteroliny i trójglicerydów we krwi u samców szczurów Albino-Wistar pod wpływm związków o wzorze 1.

Związki o wzorze 1 można wieć stosować jako ŝrodki obni¿ające poziom lipidów we krwi, zwaŝszcza jako ŝrodki obni¿ające poziom lipoprotein we krwi. Iloŝć podawana dziennie powinna wynosić 150–3000 mg, zwaŝszcza 700–3000 mg, przy czym tę iloŝć podaje się korzystnie w mniejszych dawkach 37,5–1500 mg, zwaŝszcza 175–1500 mg, 2–4 razy dziennie lub w postaci o przedłu¿onym działaniu.

Związki o wzorze 1 można podawać razem ze zwykle stosowanymi, farmaceutycznie tolerowanymi rozcieńczałnikami lub noŝnikami i ewentualnie z innymi dodatkami, w postaci tabletek lub kapsułek.

Związki o wzorze 1, w którym R_4 i podstawnik benzylowy róniá się pomiędzy sobą, posiadają asymetryczny atom węgla i mogą dzieki temu występować w postaci związków optycznie czynnych lub w postaci racemicznej. Postacie te można wytwarzać w znany sposób. Wynalazek obejmuje wieć nie tylko związki racemiczne o wzorze 1, lecz równie¿ ich postacie optycznie czynne.

Korzystnymi związkami o wzorze 1 są zwaŝszcza te, w których R_2 i R_3 oznaczają grupę metylową. Korzystne zwaŝszcza są związki, w których R_4 oznacza grupę etylową. Korzystnym związkiem o wzorze 1 jest ester dwuetylowy kwasu bis- p -piwaloilo-benzylu/-malonowego.

Przykład 1. Ester dwuetylowy kwasu bis- p -piwaloilobenzylu/-malonowego.

a) α -bromo- p -piwaloilotoluen.

Do zawiesiny 28,5 g opiłków magnezowych w 150 ml czterowodorofuranu dodaje się w atmosferze azotu roztwór 10 ml 4-bromotoluenu w 650 ml suchego czterowodorofuranu, przy czym roztwór bromotoluenu wkrapla się z taką prędkoŝciá, aby roztwór lekko wrzał. Po zakończenu dodawania ogrzewa się dalej mieszaninę do wrzenia w ciágu 1 1/2 godziny. Wytworzoná mieszaninę Grignarda wkrapla się do zimnego roztworu 128 g chlorku piwaloilu w 500 ml suchego czterowodorofuranu z prędkoŝciá taką, aby utrzymywała się temperatura od 0°C do -5°C. Roztwór miesza się w ciágu 1 1/2 godziny w temperaturze 0°C i następnie miesza dalej w temperaturze pokojowej w ciágu 18 godzin. Następnie oziębia się mieszaninę do temperatury 0°C i hydrolizuje przez dodanie 100 ml 2n kwasu solnego. Rozdziela się warstwy i do warstwy organicznej dodaje 200 ml eteru. Warstwę tę przemywa się 100 ml 2n kwasu solnego, 100 ml 10% wodnego roztworu kwaŝnego węgla sodowego i 100 ml nasyczonego roztworu chlorku sodowego. Otrzymaná warstwę organiczná suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, sáczy i rozpuszczalnik usuwa pod zmniejszonym ciŝnieniem. Otrzymuje się p -piwaloilotoluen o temperaturze wrzenia 80–84°C/0,7 mm Hg, $n_D^{21} = 1,5108$. Mieszaninę 156,3 g wytworzonego p -piwaloilotoluenu, 157,8 g N -bromoimidu kwasu bursztynowego, 4 g nadtlarku benzoilu i 150 ml czterochlorku węgla ogrzewa się do wrzenia w ciágu 18 godzin. Następnie oziębia się mieszaninę i odsáca wytworzony osad. Pozostałoŝć na sáczku przemywa się czterochlorkiem węgla. Rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciŝnieniem i destyluje pozostający olej pod zmniejszonym ciŝnieniem. Otrzymuje się przy tym α -bromo- p -piwaloilotoluen o temperaturze wrzenia 124–132°C/0,7 mm Hg, $n_D^{22} = 1,5546$ (zawiera 96% związku jednobromowego i 4% związku dwubromowego).

b) ester dwuetylowy kwasu bis- p -piwaloilobenzylu/-malonowego.

Do zimnej zawiesiny 4,66 g wodorku sodowego w 200 ml dwumetyloacetamidu wkrapla się roztwór 28,2 g malonianu dwuetylowego w 80 ml dwumetyloacetamidu, przy czym utrzymuje się temperaturę od 0°C do +5°C. Po zakończenu dodawania miesza się mieszaninę w ciágu 2 godzin w temperaturze pokojowej i następnie dodaje roztwór 40,8 g α -bromo- p -piwaloilotoluenu w 200 ml dwumetyloacetamidu, utrzymując temperaturę 20–30°C. Mieszaninę kontynuuje się w tej temperaturze przez noc i następnie dodaje wody. Nadmiar dwumetyloacetamidu usuwa się pod zmniejszonym ciŝnieniem. Wytworzoná pozostałoŝć rozdziela się pomiędzy eter naftowy i wodę. Warstwę organiczná przemywa się wodá i wodnym roztworem soli kuchennej, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciŝnieniem. Pozostałoŝć destyluje się pod zmniejszonym ciŝnieniem i przekrystalizowuje z eteru naftowego w temperaturze -50°C. Otrzymuje się ester dwuetylowy kwasu bis- p -piwaloilobenzylu/-malonowego o temperaturze topnienia 65–67°C.

Przykład II. Stosując sposób opisany w przykładzie I i odpowiednie związki wyjściowe w ilościach w przybliżeniu równoważnych otrzymuje się następujące związki o wzorze 1:

ester dwuetylowy kwasu bis-/2-chloro-p-piwaloilobenzyl-/malonowego,

ester dwuetylowy kwasu bis-/2-metoksy-p-piwaloilobenzyl-/malonowego,

ester dwuetylowy kwasu bis-/2-fluoro-p-piwaloilobenzyl-/malonowego, temperatura topnienia 62–63,5°C i

ester dwumetylowy kwasu bis-/p-piwaloilobenzyl-/malonowego o temperaturze topnienia 106,5–108°C.

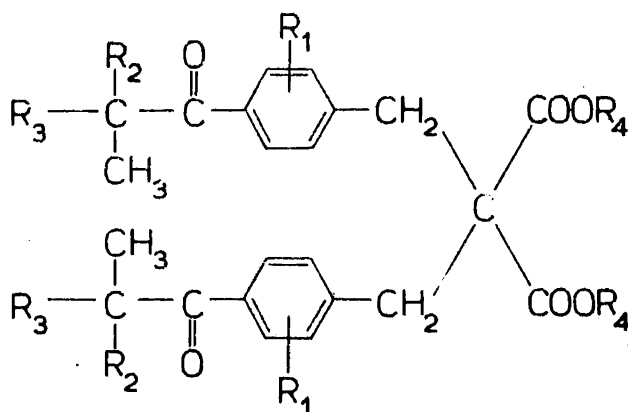
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych estrów dwualkilowych kwasu bis-/4-alkanoilobenzyl-/malonowego o wzorze 1, w którym obydwa podstawniki R_1 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, fluoru, chloru lub nierozgałęzioną grupę alkoksylową o 1–4 atomach węgla, obydwa podstawniki R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają grupę metylową lub etylową, obydwa podstawniki R_3 są jednakowe lub różne i oznaczają grupę metylową lub etylową, a obydwa podstawniki R_4 są jednakowe lub różne i oznaczają rodniki alkilowe o 1–4 atomach węgla, z n a m i e n n y t y m, że związki o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chloru lub bromu, poddaje się reakcji ze związkami o wzorze 3, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie, a D oznacza atom metalu alkalicznego, w obecności mocnej zasady, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym.

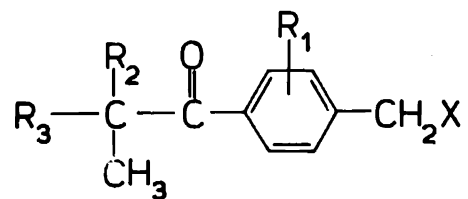
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytwarzania estru dwuetylowego kwasu bis-/p-piwaloilobenzyl-/malonowego, α -bromo-p-piwaloilotoluen poddaje się reakcji z solą sodową estru dwuetylowego kwasu malonowego.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytwarzania estru dwuetylowego kwasu bis-/2-chloro-p-piwaloilobenzyl-/malonowego, α -bromo-2-chloro-p-piwaloilotoluen poddaje się reakcji z solą sodową estru dwuetylowego kwasu malonowego.

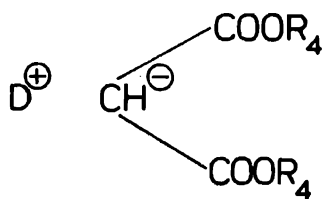
4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytwarzania estru dwuetylowego kwasu bis-/2-metoksy-p-piwaloilobenzyl-/malonowego, α -bromo-2-metoksy-p-piwaloilotoluen poddaje się reakcji z solą sodową estru dwuetylowego kwasu malonowego.



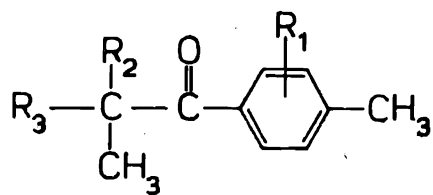
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4