



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 13.02.78 (P. 216322)

Pierwszeństwo: 21.12.77 Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 04.12.78

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1982

CZYTELNIA

Urzedu Patentowego

Int. Cl.²

C07D 333/22

C07D 307/52

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Albert Rolland S.A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 2-metylo-2-fenoksypropionowego

1
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 2-metylo-2-fenoksypropionowego, dających się stosować w lecznictwie.

Wynalazek dotyczy zwłaszcza sposobu wytwarzania oksymów kwasu 2-metylo-2-fenoksypropionowego, ich estrów oraz soli dających się zastosować w lecznictwie, zwłaszcza jako środki zmniejszające zawartość cholesterolu we krwi, niedobór lipidów we krwi oraz kwasu moczowego w moczu. We francuskim opisie patentowym nr 2300552 opisano kwasy 2-metylo-2-fenoksypropionowe, a zwłaszcza kwasy 2-metylo-2-fenoksypropionowe. Związki te opisano jako mające działanie zmniejszające zawartość cholesterolu we krwi oraz niedobór lipidów we krwi.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu 2-metylo-2-fenoksypropionowego o wzorze 1, przedstawiającym izomer Z, izomer E lub mieszaninę dwóch stereoizomerów grupy izonitrozowej, w którym A oznacza tlen lub siarkę, X₁ oznacza atom chlorowca, wodoru lub rodnik metylowy, R oznacza rodnik alkilowy o C₁ — C₅, a X₂ i X₃, które mogą być identyczne lub różne, oznaczają atom wodoru, atom chlorowca lub rodnik alkilowy o C₁ — C₅, zaś R' oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy C₁ — C₅, a grupa o wzorze 2 znajduje się w pozycji 2 lub 3 pierścienia heterocyklicznego, jak również soli kwa-

2
sów o wzorze 1 z zasadami fizjologicznie dopuszczalnymi.

Solami są zwłaszcza sole utworzone z fizjologicznie dopuszczalnymi wodorotlenkami metali alkalicznych oraz zasadami organicznymi. Związki o wzorze 1 są użyteczne jako substancje czynne nowych środków leczniczych, dających się stosować zwłaszcza w leczeniu zapobiegawczym i czynnym, chorób serca oraz naczyń krwionośnych. Istotnie oksymy te mają działanie zmniejszające zawartość cholesterolu we krwi i zmniejszające niedobór lipidów we krwi, szczególnie interesujące w stosunku do klasycznych środków obniżających zawartość cholesterolu we krwi i do ketonów o zbliżonym wzorze, z których niektóre są opisane w wymienionym powyżej francuskim opisie patentowym nr 2 300 552.

Współczynnik terapeutyczny oksymów o wzorze 1 jest niespodziewanie wyraźnie wyższy od takiego współczynnika odpowiadających ketonów i fakt ten jest tym bardziej ważny, że zastosowanie lecznicze tego rodzaju leków wymaga przeważnie przedłużonego podawania. Dla porównywalnych toksyczności, zmierzonych za pomocą DL₅₀ u myszy, najmniejsza dawka czynna dla oksymów jest wyraźnie niższa, niż analogiczna dawka dla ketonów, a ta ostatnia jest z kolei porównywalna z dawką 4-chlorofenoksyizomaślanu etylu (Clofibrate), środka obniżającego zawartość cholesterolu we krwi, stale stosowanego w lecznictwie.

Oprócz tego większość tych oksymów, a w szczególności pochodne kwasowe oraz ich sole, mają działanie zmniejszające zawartość kwasu moczowego, co jest bardzo użyteczne w leczeniu dny oraz niektórych chorób sercowo-naczyniowych, w których nadmierna ilość kwasu moczowego we krwi jest czynnikiem o istotnym ryzyku.

Z punktu widzenia działania zmniejszającego zawartość cholesterolu we krwi, najkorzystniejszą klasą związków o wzorze 1 jest klasa, w której X_2 i X_3 są atomami wodoru.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 5 w którym A, X_1 , X_2 i X_3 mają znaczenie uprzednio podane, a R oznacza rodnik alkilowy i $C_1 - C_5$, poddaje się reakcji z pochodną chlorowcową o wzorze 4, w którym Hal oznacza chlorowec, zwłaszcza brom i R' ma wyżej podane znaczenie, a w szczególności 2-bromomasłanem etylu w aprotycznym rozpuszczalniku polarnym takim, jak dwumetyloformamid, sulfotlenek dwumetylowy lub w alkoholu, dwuoksanie albo ketonie oraz w obecności zasady takiej, jak węglan lub wodorotlenek metalu alkalicznego, przy czym w celu otrzymania niektórych estrów po reakcji tej następuje ewentualne przeestryfikowanie albo w celu otrzymania kwasów ($R' = H$) — hydroliza w środowisku zasadowym lub kwaśnym. Oprócz tego kwasy o wzorze 1 można korzystnie wytwarzać działając na związki o wzorze 5 mieszanina acetonu i chloroformu w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego.

Związki o wzorze 5 można otrzymać przez reakcją związku o wzorze 3, w którym A, X_1 , X_2 i X_3 mają uprzednio podane znaczenie, z hydroksyloaminą H_2NOR w postaci wolnej lub w postaci jednej z jej soli, w rozpuszczalniku.

Jako rozpuszczalnik można stosować alkohol, wodny roztwór alkoholu, eter rozpuszczalnik zasadowy taki, jak pirydyna lub ich mieszaniny.

Jeśli zachodzi potrzeba to reakcję można przeprowadzać w obecności zasady. Jako zasadę można zastosować octan, węglan lub wodorotlenek metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, albo też pirydynę i jej analogi. Otrzymuje się mieszaninę dwóch stereoizomerów oksymu, których względne proporcje są funkcją rodzaju ketonów i użytej metody uzyskiwania oksymów. Jeśli to konieczne, mieszaninę można wzbogacić w jeden z izomerów działaniem kwasu chlorowcowodorowego w środowisku bezwodnym oraz bez lub z udziałem fotonów w znanych warunkach izomerizacji. Rozdzielanie dwóch izomerów można przeprowadzić za pomocą rekrytalizacji lub chromatografii.

Stosowane jako produkty wyjściowe ketony o wzorze 3 wytwarza się, na ogół biorąc, przez reakcję Friedel-Craftsa pomiędzy chlorkami kwasów heteroarylowych i podstawionymi anizolami, przy czym reakcja ta następuje po odmetylowaniu eteru, na przykład za pomocą kwasu lub chlorowodoru pirydyny. Gdy X_2 i/lub X_3 oznaczają atomy chlorowca, to produkt można wytworzyć także przez reakcję chloru, bromu lub jodu ze związkiem 3, w którym przynajmniej jeden z symboli X_2 lub X_3 oznacza wodór.

W poniższej tablicy 1 przedstawiono cechy charakterystyczne pewnej liczby takich związków o wzorze 3, z których niektóre są już znane, jak też cechy charakterystyczne ich eterów metylowych.

Tablica 1

Związek o wzorze 6

A	Pozycja C = 0 względem pierścienia heterocyklicznego	X_1	X_2	X_3	R	Temp. top. °C
1	2	3	4	5	6	7
S	2	H	Br-3	H	CH ₃	125
S	2	H	Br-3	H	H	185
S	2	H	H	H	CH ₃	76
S	2	H	H	H	H	112
S	2	H	Cl-2	H	CH ₃	64
S	2	H	H	H	H	102
S	2	H	CH ₃ - -3	H	CH ₃	50
S	2	H	H	H	H	160
S	2	H	I-3	H	H	194
S	2	H	Cl-2	H	CH ₃	122
S	2	H	H	H	H	174
S	2	CH ₃	H	H	CH ₃	73
S	2	H	H	H	H	133
S	2	H	CH ₃ - -2	CH ₃ - -3	CH ₃	76
S	2	H	H	H	H	144
O	2	H	H	H	CH ₃	65
O	2	H	H	H	H	164
O	2	H	H	H	CH ₃	75
O	3	H	H	H	H	135

Związki opisane w poniższych przykładach dla objaśnienia wynalazku były przedmiotem badań analitycznych i strukturalnych.

Wyniki analiz elementarnych potwierdzają przypisany wzór ogólny, a widma w podczerwieni oraz magnetycznego rezonansu jądrowego potwierdzają podane wzory strukturalne. W mieszaninach dwóch izomerów funkcji oksymowej względne ich proporcje zostały oznaczone według ich widma RMN w roztworze DMSO- d_6 -60MHz.

Przykład I. Kwas 2-[2-metylo-4-(tienylo-2-metoksyiminometylo)-fenoksyl]-2-metylopropionowy

Oksym O-metylowy 2-tienylo-(4-hydroksy-3-metylofenylo)-ketonu. 10 g 2-tienylo-(4-hydroksy-3-metylofenylo)-ketonu i 5 g chlorowodoru metoksyaminy rozpuszcza się w 120 ml etanolu i 30 ml pirydyny. Roztwór utrzymuje się w ciągu kilku godzin we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną, a następnie rozpuszczalniki usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały olej rozpuszcza się w nie mieszącym się z wodą rozpuszczalniku i tę fazę organiczną przemywa się kwaśnymi roztworami wodnymi, a następnie jeden raz wodnym roztworem wodorotlenku sodu w celu usunięcia nie-

przereagowanego ketonu. Otrzymuje się z wydajnością 50% oksym, będący mieszaniną dwóch stereoizomerów i topiący się w temperaturze 98°C.

Kwas 2-[2-metylo-4-(tlenylo-2-metoksyiminometylo)-fenoksy]-2-metylopropionowy

2 g wodorotlenku potasu wprowadza się do 150 ml roztworu 9 g związku powyżej otrzymanego w dwuoksanie. Po pół godzinie ogrzewania w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną wprowadza się 7,8 g 2-bromo-2-metylopropionianu etylu i utrzymuje we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Z ochłodzonego roztworu oddziela się nieorganiczny osad i usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały olej rozpuszcza się w 60 ml wodnego roztworu etanolu 50/50/, zawierającego 2 g wodorotlenku potasu. Następnie ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, usuwa etanol i zakwasza roztwór przed ekstrakcją substancji nierozpuszczalnej za pomocą rozpuszczalnika nie mieszającego się z wodą takiego, jak eter etylowy. Kwas końcowy ekstrahuje się z wodnego roztworu węglanu sodu. Po zakwaszeniu tej fazy wodnej kwas ekstrahuje się eterem etylowym. Krystalizuje on po usunięciu rozpuszczalnika. Temperatura topnienia 108°C (75% izomeru X).

Przykład II. Kwas 2-[4-(furylo-2-propoksyiminometylo)-fenoksy]-2-metylopropionowy

Oksym 0-propylowy 2-furylo-(4-hydroksyfenylo)-ketonu

Do roztworu 9,4 g 2-furylo-(4-hydroksyfenylo)-ketonu w 80 ml butanolu wprowadza się 7,7 g chlorowodoru propoksyaminy wytworzonego znanymi metodami (temp. top. 147°C) i ogrzewa mieszaninę w ciągu 12 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie usuwa się rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuszcza w eterze etylowym. Fazę organiczną przemywa się kwaśnym roztworem wodnym, a potem wodą. Rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostały olej rozpuszcza w benzenie. Fazę benzenową przemywa się wodnym roztworem węglanu sodu, a później po osuszeniu nad siarczanem sodu, odparowuje się rozpuszczalnik. Otrzymuje się w ten sposób 11,1 g oksymu w postaci oleju, będącego mieszaniną dwóch stereoizomerów.

Kwas 2-[4-(furylo-2-propoksyiminometylo)-fenoksy]-2-metylopropionowy.

11 g związku otrzymanego najpierw rozpuszcza się w 55 ml dwumetyloformamidu. Dodaje się 7,3 g węglanu potasu, a następnie po 1 godzinie mieszania 10,3 g 2-bromo-2-metylopropionianu etylu.

Mieszaninę miesza się kilka godzin w temperaturze pokojowej, a potem w temperaturze 80°C. Następnie wlewa się ją do dwóch objętości wody i ekstrahuje eterem etylowym. Fazę eterową zależa się i za pomocą destylacji estry alifatyczne usuwa ze środowiska.

Otrzymuje się 13,2 g oleju, który rozpuszcza się w 130 ml etanolu i 30 ml wody, zawierającej 4 g wodorotlenku potasu. Po kilku godzinach ogrzewania we wrzeniu usuwa się etanol i fazę wodną traktuje tak, jak opisano w przykładzie I. Otrzymuje się z wydajnością 40% mieszaninę dwóch

stereoizomerów kwasu, topiącą się w temperaturze 80°C (60% izomeru X).

Przykład III. Kwas 2-[4-(furylo-2-butoksyiminometylo)-fenoksy]-2-metylopropionowy.

Oksym 0-butyloowy 2-furylo-(4-hydroksyfenylo)-ketonu.

Roztwór 50 g 2-furylo-(4-hydroksyfenylo)-ketonu i 36 g chlorowodoru butoksyaminy w 250 ml metanolu utrzymuje się w ciągu 6 godzin we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną. Następnie usuwa się rozpuszczalnik i pozostałość rozpuszcza się w 400 ml eteru dwuizopropylowego. Fazę organiczną przemywa się kwaśnymi i zasadowymi roztworami wodnymi, a potem wodą. Po osuszeniu roztworu odparowuje się rozpuszczalnik. Otrzymuje się 46 g oksymu o temperaturze topnienia 58°C, będącego mieszaniną dwóch stereoizomerów. Można je rozdzielić przez frakcjonowaną krystalizację lub przez chromatografowanie na kolumnie z krzemionki, eluując chloroformem.

Kwas 2-[4-(furylo-2-butoksyiminometylo)-fenoksy]-2-metylopropionowy.

Do roztworu 10 g związku otrzymanego powyżej w 100 ml butanonu-2 dodaje się 10,5 g węglanu potasu i doprowadza do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną przed wprowadzeniem do niego 9,4 g 2-bromo-2-metylopropionianu etylu. Po 20 godzinach ogrzewania we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną usuwa się ciało stałe i odparowuje rozpuszczalnik, a pozostały olej rozpuszcza się w 80 ml wodnego roztworu etanolu (50%), zawierającego 4 ml stężonego wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu 4 godzin w temperaturze 90°C i odparowuje etanol. Po zakwaszeniu ekstrahuje się eterem dwuizopropylowym kwas i pozostający fenol, po czym kwas wyekstrahuje się powtórnie wodnym roztworem węglanu sodu.

Po zakwaszeniu wyodrębnia się 6,5 g kwasu, który krystalizuje się z eteru naftowego. Związek ten, będący mieszaniną dwóch stereoizomerów oksymu, topi się w temperaturze 62°C i zawiera około 70% izomeru typu X.

Przez przekrystalizowywanie z mieszaniny etanolu i eteru naftowego 50/50/ otrzymuje się jeden czysty izomer, który topi się w temperaturze 120°C, zaś drugi izomer, wyodrębniony za pomocą chromatografii topi się w temperaturze 71°C. Kwas, otrzymany powyżej, można także wytworzyć działaniem mieszaniny acetonu, chloroformu i wodorotlenku potasu na związek otrzymany na początku. Do roztworu 10 g tegoż związku w 150 ml acetonu wprowadza się powoli 25 g rozdrobnionego wodorotlenku potasu, a następnie wkrapla 12,6 ml chloroformu. Po 2 godzinach ogrzewania we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną mieszaninę wlewa się do dwóch objętości wody, zobojętnia i odparowuje rozpuszczalnik przed ekstrakcją końcowego kwasu eterem dwuizopropylowym. Po oczyszczeniu otrzymuje się 8 g kwasu.

Związki z przykładów podanych w tablicy otrzymano według metod, uprzednio opisanych w przykładach 1—3.

Tablica

Przykład nr	Wzór strukturalny	Temperatura topnienia °C	% X
IV	Związek o wzorze 7	95	65
V	Związek o wzorze 8	90	60
VI	Związek o wzorze 9	92	65
VII	Związek o wzorze 10	110	0
VIII	Związek o wzorze 11	110	0
IX	Związek o wzorze 12	141	80
X	Związek o wzorze 13	169	70
XI	Związek o wzorze 14	58	95

Wyniki zebranych poniżej badań farmakologicznych wykazują korzyści ze stosowania związków o wzorze 1 jako środków zmniejszających zawartość cholesterolu we krwi, niedobór lipidów we krwi oraz kwasu moczowego.

Wszystkie związki są mało toksyczne, gdyż DL_{50} oznaczone na myszy drogą doustną jest przeważnie wyższe od 1000 mg/kg. Metodą pomiaru jest metoda opisana przez C. I. Bliss, Quart. J. Pharm. Pharmacol. 2, 192—216 (1938). Ketony o wzorze 3 mają DL_{50} tego samego rzędu wielkości, co oksymy, tak samo, jak i 4-chlorofenoksyizomaślan etylu (Clofibrate).

Wykazane zmniejszające zawartość cholesterolu we krwi działania związków o wzorze 1 przeprowadzono na myszach zwyczajnych oraz na myszach, u których cholesterolemia była zwiększona zastrzykiem Tritonu. Trzy dawki badanych związków podawano drogą doustną zwierzętom w ciągu 48 godzin, a pomiar stopnia cholesterolu we krwi przeprowadzono po 24 godzinach od chwili ostatniego podawania.

Otrzymane wyniki dla niektórych związków reprezentatywnych dla wynalazku, jak dla ketonów, z których pochodzą, zebrano w poniższej tablicy i porównano z wynikami dla 4-chlorofenoksyizomaślanu etylu (Clofibrate).

Tablica

Związek z przykładu nr	Dawka jednostkowa mg/kg	Procent zmiany stopnia cholesterolu w stosunku do zwierząt nietraktowanych	
		Myszy normalne	Myszy które otrzymały zastrzyk Tritonu
III	5	—15*	—56*
IV	100	—33*	—50*
	10	—26*	—26*
Clofibrate	400	—24,8	—23,3

*) Wyniki znaczące statystycznie dla $p < 0,05$

Działanie zmniejszające zawartość kwasu moczowego związków o wzorze 1, a zwłaszcza związków o wzorze 1 w którym $R' = H$, wykazano u szczurów poprzez badanie zatrzymywania moczu czerwienią fenolową, za pomocą metody, opisanej przez H. C. Scarborough, G. R. Mc Kinney, J. Med. Pharmaceutical Chem. 5, 175 (1962) i przez E. Kreppel Med. Exptl. 1, 285 (1959).

Dwa stereoizomery, odpowiadające temu samemu wzorowi strukturalnemu wykazują jakościowo to samo działanie farmakologiczne, chociaż wartości ich DL_{50} są na ogół różne.

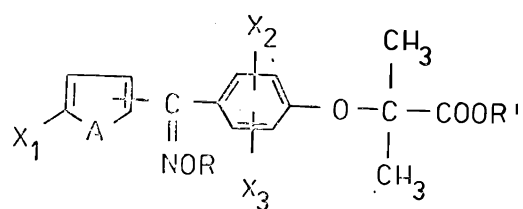
Związki o wzorze 1 oraz sole kwasów o wzorze 1 z zasadami fizjologicznie dopuszczalnymi mogą być stosowane w leczeniu zwiększonej zawartości cholesterolu we krwi oraz nadmiaru lipidów we krwi, połączonych lub nie, z nadmierną ilością kwasu moczowego we krwi albo w leczeniu nadmiernej ilości kwasu moczowego we krwi.

Mogą być one podawane ludziom drogą doustną w postaci kapsułek żelatynowych, tabletek lub roztworów, w dawkach dziennych 1—200 mg.

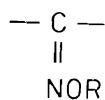
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 2-metylo-2-fenoksypropionowego o wzorze 1, przedstawiającym izomer Z, izomer E lub mieszaninę dwóch stereoizomerów grupy izonitrozowej, w którym A oznacza tlen lub siarkę, X_1 oznacza atom chlorowca, wodoru lub rodnik metylowy, R oznacza rodnik alkilowy o C_1-C_5 , a X_2 i X_3 , które mogą być identyczne lub różne, oznaczają atom wodoru, atom chlorowca albo rodnik alkilowy o C_1-C_5 , zaś R' oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy C_1-C_5 , a grupa o wzorze 2 znajduje się w pozycji 2 lub 3 pierścienia heterocyklicznego, jak również soli kwasów o wzorze 1 z zasadami fizjologicznie dopuszczalnymi, **znamienny tym**, że fenol o wzorze 5, w którym A, X_1 , X_2 , X_3 , R mają wyżej podane znaczenia, poddaje się reakcji z pochodną chlorowcową o wzorze 4, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, w środowisku zasadowym, po czym ewentualnie prowadzi się hydrolizę utworzonego estru i przeprowadza się w sól otrzymany w ten sposób kwas.

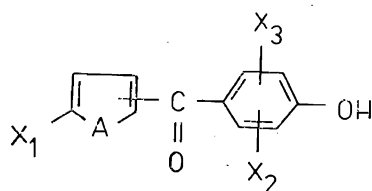
2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 2-metylo-2-fenoksypropionowego o wzorze 1, przedstawiający izomer Z, izomer E lub mieszaninę dwóch stereoizomerów grupy izonitrozowej, w którym A oznacza tlen lub siarkę, X_1 oznacza atom chlorowca, wodoru lub rodnik metylowy, R oznacza rodnik alkilowy o C_1-C_5 , a X_2 i X_3 , które mogą być identyczne lub różne oznaczają atom wodoru, atom chlorowca albo rodnik alkilowy o C_1-C_5 , zaś R' oznacza atom wodoru, **znamienny tym**, że fenol o wzorze 5, w którym R oznacza rodnik alkilowy o C_1-C_5 , zaś A, X_1 , X_2 , X_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z mieszaniną acetonu i chloroformu w środowisku alkalicznym.



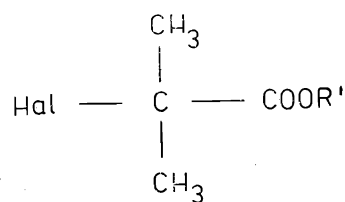
WZOR 1



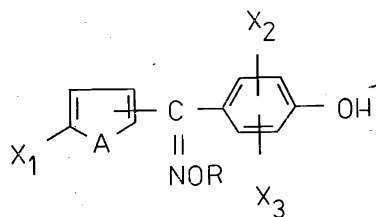
WZOR 2



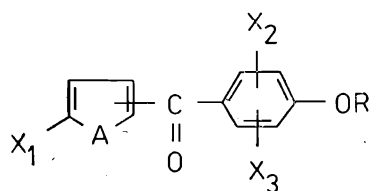
WZOR 3



WZOR 4

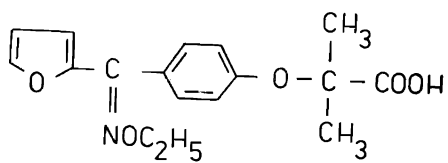


WZOR 5

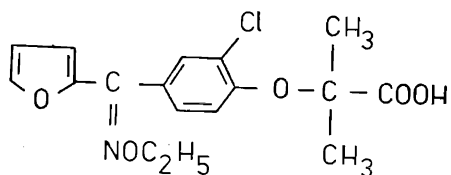


WZOR 6

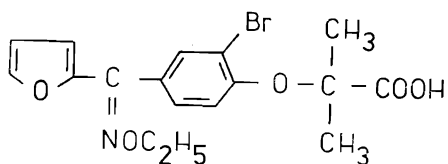
110 789



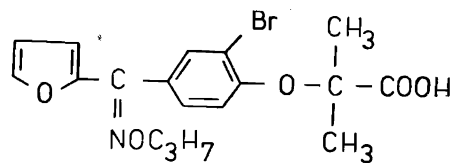
WZOR 7



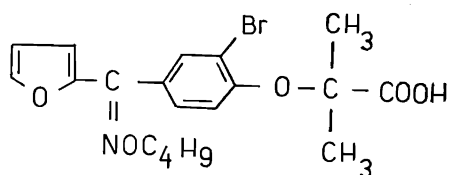
WZOR 8



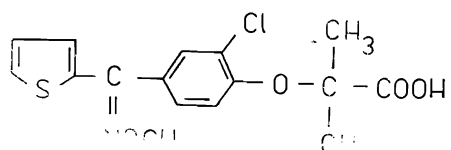
WZOR 9



WZOR 10

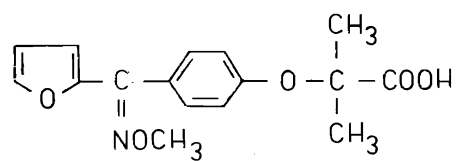


WZOR 11

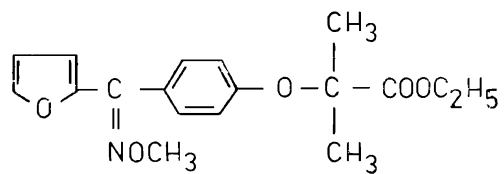


WZOR 12

110 789



WZOR 13



WZOR 14