(19) DANMARK

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) 145929 **B**

(21) Ansøgning nr. 3908/75

(51) Int.Cl.³ **C 07 D 213/803**

(22) Indleveringsdag 29. aug. 1975

(24) Løbedag 29. aug. 1975

(41) Alm. tilgængelig 6. mar. 1976

(44) Fremlagt 18. apr. 1983

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. -

(30) Prioritet 5. sep. 1974, 38778/74, GB

(71) Ansøger MERZ & CO., 6 Frankfurt am Main, DE.

(72) Opfinder Arthur Scherm, DE: Dezsoe Peteri, DE.

(74) Fuldmægtig Th. Ostenfeld Patentbureau A/S.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af beta-(2-(p-chlorphenoxy)-isobuty=ryloxy)-ethylnicotinat.

DK 145929 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af β-[2-(p-chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylnicotinat, der er en kendt kemisk forbindelse, som smelter ved 47°C. Som bestanddel i farmaceutiske præparater udviser β-[2-(chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylnicotinat lipidsænkende virkning ved hyperlipidemi og ved forhøjet triglycerid- og cholesterintal. Ved kliniske undersøgelser har det vist sig, at indholdet af cholesterin, triglycerid, phosphatider og frie fedtsyrer i blodet hos patienterne sænkes betydeligt ved indtagelse af 300 mg β-[2-(p-chlorphenoxy)--isobutyryloxy]-ethylnicotinat pr. patient pr. dag.

Der kendes allerede én fremgangsmåde til fremstilling af β-[2-(p-chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylnicotinat. Ifølge tysk patentskrift nr. 1.941.217 omsættes 2-(p-chlorphenoxy)-isosmørsyre med et overskud af ethylenglycol under tilstedeværelse af katalytiske mængder phosphorsyre og p-toluensulfonsyre til halvesteren, hvorefter denne halvester omsættes med et overskud af nicotinsyrechlorid i tetrahydrofuran under iskøling. Efter omkrystallisering fra ethylacetat fås i 70% udbytte hydrochloridet af β-[2-(p-chlorphenoxy)--isobutyryloxy]-ethyl-nicotinat med et smeltepunkt på 100°C.

Skønt denne kendte fremgangsmåde fører til den ønskede forbindelse i et antageligt udbytte, har den dog forskellige ulemper. Det nicotinsyrechlorid, der omsættes med halvesteren, er en let hydrolyserbar forbindelse, hvorfor reaktionen må udføres under udelukkelse af fugtighed. Desuden opstår der ved denne reaktion frit hydrogenchlorid, hvilket stiller særlige krav til korrosionsbestandigheden af det benyttede udstyr.

Formålet med den foreliggende opfindelse er at tilvejebringe en forbedret fremgangsmåde til fremstilling af β-[2-(p-chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylnicotinat, som ikke har ovennævnte ulemper, og som fører til det ønskede produkt i forbedret udbytte.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af β-[2-(p--chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylnicotinat er ejendommelig ved, at man omsætter β-[2-(p-chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylchlorid med et alkalimetalsalt af nicotinsyre i kogende dimethylformamid i 30-120 minutter. Under de ifølge opfindelsen foreskrevne reaktionsbetingelser opnås den ønskede esterbase i udbytter på 90 til 95%.

Dette er et overraskende højt udbytte, idet det måtte forventes, at der under omsætningen af det højere alkylchlorid β-[2-(p--chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylchlorid med et pyridinderivat, nemlig nicotinsyresaltet, ville finde en vis kvaternisering af pyridinnitrogenet sted, jfr. at det fra håndbogen Synthetische Arzneimittel, udgivet af dr. W. Knobloch, Akademie-Verlag, Berlin 1961, side 531, er kendt, at man ved omsætning af pyridin med cetylchlorid eller andre højere alkylchlorider overvejende får N-cetylpyridiniumchlorid. Ganske vist er det fra DOS nr. 2.304.405 også kendt, at omsætning uden opløsningsmiddel af natriumnicotinat med ethylenchlorhydrin giver den tilsvarende nicotinsyreester i kvantitativt udbytte, men man kunne ikke på denne baggrund forvente, at det meget langkædede alkylchlorid, som anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, ville reagere analogt i kogende dimethylformamid og herved give et højt udbytte.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen foretrækkes natriumsaltet af nicotinsyre (Na-nicotinat), men andre alkalimetalsalte som f.eks. Li-nicotinat eller K-nicotinat er også velegnede.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af β-[2-(p--chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylnicotinat fører således til yderst gode udbytter, når β-[2-(p-chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylchlorid omsættes med Na-nicotinat i 30 til 120 minutter i kogende dimethylformamid. Det er hensigtsmæssigt herunder fra den kogende dimethylformamid at afdestillere ca. 5% dimethylformamid for at fjerne flygtige forureninger fra reaktionsblandingen. Efter at reaktionen er færdig, afkøles reaktionsblandingen til stuetemperatur, og det udfældede natriumchlorid filtreres fra. Det frafiltrerede natriumchlorid vaskes flere gange med en lille mængde dimethylformamid, som bagefter igen hældes sammen med reaktionsblandingen, hvorfra dimethylformamidet afdestilleres fuldstændigt i vacuum ved en moderat høj temperatur. Den tilbageblevne rå β-[2-(p-chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylnicotinat, som er næsten fri for dimethylformamid, opløses i isopropanol, tilsættes et blegemiddel i kogende isopropanol og omrøres i ca. 40 til 120 minutter, hvorefter blegemidlet filtreres fra den varme opløsning. Et velegnet blegemiddel er f.eks. tonsil 70 cc. Den filtrerede varme opløsning indeholdende det ønskede produkt blandes tilsidst i forholdet 1:1 med koldt isopropanol, hvorved

udkrystallisationen af den ønskede ester begynder. Efter ca. 6 til 10 timer ved 6 til 8°C er det ønskede produkt i vid udstrækning udkrystalliseret, og krystalgrøden centrifugeres, brydes i stykker og tørres. Herved fås β-[2-(p-chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylnicotinat som et hvidt til lysegult produkt i et udbytte på 70 til 75%. Ved oparbejdning af moderluden isoleres yderligere 20% ester, således at der ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fås et samlet udbytte på ca. 90 til 95%.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendte reaktanter, opløsningsmiddel og hjælpestoffer er i almindelighed let tilgængelige udgangsmaterialer og kan fås i handelen. Hvis β-[2-(p-chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylchlorid ikke er til rådighed i den nødvendige mængde og/eller renhed, kan denne ester let fås f.eks. ud fra chlorethanol og p-chlorphenoxy-isosmørsyre. F.eks. kan man opvarme 4 mol chlorethanol med 1 mol p-chlorphenoxy-isosmørsyre under tilstedeværelse af katalytiske mængder bortrifluorid (ca. 5% i forhold til syren) til 100°C og lade dem reagere ved denne temperatur i 50 til 60 minutter. Derefter afdestilleres overskud af chlorethanol, remanensen opløses i chloroform og vaskes flere gange med 10% $NAHCO_3$-opløsning. Tilsidst foretages en fraktioneret destillation, hvorved β-[2-(p-chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylchlorid kan destilleres uden destruktion i vandstrålevacuum; kogepunkt 181°C/13 torr (udbytte ca. 100%).

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i det følgende eksempel.

Eksempel

I en med omrører og kolonne forsynet reaktionskolbe anbringes
8,310 kg β-[2-(p-chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylchlorid,
4,350 kg Na-nicotinat og
60 liter dimethylformamid,

og der omrøres og opvarmes til 150-155°C i 60 minutter for at få reaktionen til at forløbe. Under reaktionsforløbet fjernes 3 liter dimethylformamid gennem destillationskolonnen ved normalt tryk. Efter endt reaktion afkøles blandingen til stuetemperatur, og det udskilte kogesalt fjernes ved filtrering. Skylningen af filterkagen sker med ca. 8 liter dimethylformamid.

Filtratet underkaster man en vacuumdestillation ved 15-20 Torr, hvorved ca. 60 liter dimethylformamid fjernes. Remanensen omrøres med 5 liter isopropanol og 0,5 kg aktivt kul i 60 minutter under tilbagesvaling og filtreres derefter i et trykfilter. Filterkagen vaskes med ca. 2 liter isopropanol. Filtratet tilsættes slutteligt 3 liter kold isopropanol og henstilles ved 10°C for udkrystallisering.

Efter henstand natten over centrifugerer man reaktionsproduktet og tørrer det ved 30°C i vacuumtørreskab. Moderluden anvendes ved næste sats i stedet for isopropanol.

Der fås ca. 10 kg af β-[2-(p-chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylnicotinat med et smeltepunkt på 46-48°C (91% af det teoretiske).

Produktet giver følgende analyse:

C:	beregnet:	59,40%,	fundet:	59,22%
H:	"	4,95%,	"	4,98%
Cl:	"	9,80%,	"	9,59%
N:	"	3,85%,	"	3,88%

Det ifølge opfindelsen fremstillede β-[2-(p-chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylnicotinat er et lysegult krystallinsk pulver, der kan anvendes som aktiv bestanddel i farmaceutiske præparater. Oral indgivelse, f.eks. i form af tabletter, overtrukne tabletter, bløde gelatinekapsler og hårde gelatinekapsler, fører hos mennesker og dyr til en betydelig sænkning af indholdet af cholesterin, triglycerid, phosphatider og frie fedtsyrer i blodet. β-[2-(p-chlorphenoxy)--isobutyryloxy]-ethylnicotinat kan også anvendes i sådanne tabletter, overtrukne tabletter og kapsler, som frigiver den aktive bestanddel med forsinkelse. Et egnet lægemiddel til oral anvendelse består f.eks. af gelatinekapsler, som hver indeholder 300 mg β-[2-(p-chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylnicotinat i blanding med 245 mg voksblanding.

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåde til fremstilling af β-[2-(p-chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylnicotinat, KENDETEGNET ved, AT man omsætter β-[2-(p-chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylchlorid med et alkalimetalsalt af nicotinsyre i kogende dimethylformamid i 30-120 minutter.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT man omsætter β-[2-(p-chlorphenoxy)-isobutyryloxy]-ethylchlorid med Na-nicotinat.

Fremdragne publikationer:

DE offentliggørelsesskrift nr. 2304405
DE fremlæggelsesskrift nr. 1941217
SE fremlæggelsesskrift nr. 385883.