

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 152206 B

(21) Patentansøgning nr.: 0316/80

(51) Int.Cl.⁴ C 07 C 93/14
C 07 C 149/42

(22) Indleveringsdag: 25 jan 1980

(24) Løbedag: 29 sep 1975

(41) Alm. tilgængelig: 25 jan 1980

(44) Fremlagt: 08 feb 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 4370/75

(30) Prioritet: 30 sep 1974 GB 42387/74 14 jan 1975 GB 1587/75 24 jan 1975 FR 7502307

(71) Ansøger: *LABORATOIRE L. LAFON SOCIETE ANONYME; 1, rue Georges Médéric; 94700 Maisons-Alfort, FR

(72) Opfinder: Victor *Lafon; FR, Louis *Lafon; FR

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af svovi- og/eller oxygenholdige diarylforbindelser eller syreditionssalte heraf

(56) Fremdragne publikationer

DK 152206 B

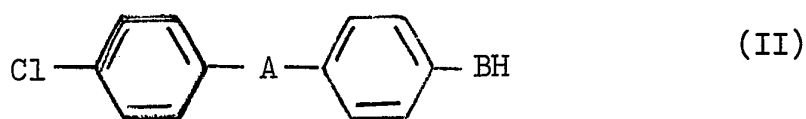
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte svovl- og/eller oxygenholdige diarylforbindelser eller syreadditionssalte heraf. Disse forbindelser er terapeutisk anvendelige.

De omhandlede forbindelser har den i kravets indledning anførte almene formel I og er især anvendelige ved behandling af kredsløbsforstyrrelser, såsom cardiovascular sygdomme.

Det i formel I anvendte symbol "Alk" betegner en gruppe valgt blandt CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ og $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$.

I den viste formel I betegner R en gruppe valgt blandt $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, NH_2 , NHR^1 og NR^1R^2 , hvor R^1 og R^2 hver især betegner en alkylgruppe med 1-3 C-atomer.

De omhandlede forbindelser med formel I fremstilles ved at omsætte et diphenylderivat med formlen



Hvor A og B har de i kravet anførte betydninger, med et halogenderivat med formlen



hvor Alk og R har de ovenfor angivne betydninger og Hal betegner et halogenatom. Man kan anvende et chloreret eller bromeret derivat, idet det chlorerede derivat i reglen giver bedre udbytter end det bromerede derivat.

Syreadditionssalte opnået ud fra baser med formel I kan fremstilles på i sig selv kendt måde, f.eks. ved om-sætning af den frie base med en mineralsyre eller en organisk syre, især saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydro-
5 geniodidsyre, svovlsyre, myresyre, maleinsyre, fumar-syre, oxalsyre, ascorbinsyre, citronsyre, eddikesyre, methansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, mælkesyre, rav-syre, benzoesyre, salicylsyre, acetylsalicylsyre, æble-syre, vinsyre, glutaminsyre eller asparaginsyre.

10 I nedenstående tabel I er anført en række af de omhand-lede forbindelser med angivelse af fysiske data.

De omhandlede svovlholdige og oxygenholdige diarylfor-
bindelser er anvendelige i terapien ved behandling af
kredsløbsforstyrrelser, især cardiovasculære sygdomme.
15 Visse af disse forbindelser er også anvendelige som
hypolipidæmiske og hypocholesterolæmiske midler, lige-
som visse virker som antiaggregeringsmidler for blod-
plader, mens andre både er hypolipidæmiske, hypochole-
sterolæmiske og antiaggregeringsmidler, idet den fælles
20 virkning for alle de omhandlede forbindelser er en gun-
stig virkning på kredsløbsforstyrrelser, især cardio-
vasculære sygdomme.

De omhandlede forbindelser kan formuleres til terapeut-
tiske midler i kombination med en fysiologisk acceptabel
25 excipiens.

TABEL I

Kode nr.	A	B	Alk	R	Smeltepunkt
-	S	O	$C(CH_3)_2CH_2$	$NH(CH_2)_2OH$	50°C
CRL 40 238	S	O	$C(CH_3)_2CH_2$	$NH(CH_2)_2OH$	148°C
CRL 40 274	O	S	CH_2CH_2	$NH(CH_2)_2OH$	67-68°C
CRL 40 279	O	S	$C(CH_3)_2CH_2$	$NH(CH_2)_2OH$	< 50°C
CRL 40 317 (d)	O	O	CH_2CH_2	NH_2	215°C
CRL 40 295	O	O	CH_2CH_2	$NHCH_2CH_2OH$	141°C (e)
CRL 40 330 (d)	O	O	CH_2CH_2	$N(C_2H_5)_2$	119°C
CRL 40 301 (d)	O	O	$CH(CH_3)CH_2$	$NHCH_2CH_2OH$	145°C
CRL 40 283 (e)	O	S	$CH(CH_3)CH_2$	$NHCH_2CH_2OH$	(C)

(c) olie

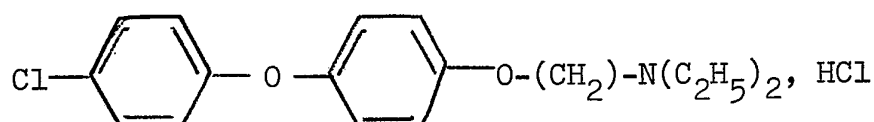
(d) hydrochlorid

(e) den fri base har smp. 98°C

Opfindelsen illustreres nærmere ved det nedenstående eksempel. De opnåede (+)- og (-)- isomere af de racemiske blandinger kan isoleres på i sig selv kendt måde.

Eksempel

- 5 N,N-diethyl-2-[4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy]-ethylamin-
hydrochlorid
-



Kode nr. CRL 40.330.

- I en opløsning holdt ved cirka 60 °C af 15 g (0,068 mol) p-(p-chlorphenoxy)-phenol og 6,3 g (0,157 mol) NaOH i pa-
 10 stiller i 20 ml vand og 20 ml ethanol udhældes i løbet af 30 minutter en opløsning af 13,2 g (0,075 mol) 2-(N,N-diethyl-amino)-1-chlorethan-hydrochlorid i 30 ml vand. Man opvarmer under tilbagesvaling i 1 time og afdamper ethano-
 15 len under reduceret tryk. Den vandige fase ekstraheres med diethylether, og den opnåede organiske fase, der udvaskes til neutralitet med vand, tørres over natriumsulfat og ind-
 dampes til tørhed under reduceret tryk. Den olieagtige re-
 manens behandles med saltsur diethylether, hvorved man op-
 når 20 g af et hvidt pulver. Efter omkrystallisation fra
 20 ethylacetat opnås 18 g CRL 40.330.

Smp (Köfler) = 119 °C

Udbytte = 74,3%

Farmakologiske undersøgelser

5 Nedenfor er anført resultaterne af farmakologiske undersøgelser, som er foretaget med henblik på bestemmelse af på den ene side de hypolipidæmiske og hypochloesterolæmiske egenskaber og på den anden side de antiaggregerende egenskaber.

De hypolipidæmiske og hypochloesterolæmiske virkninger er undersøgt på Wistar-rotter.

10 Den antiaggregerende virkning er undersøgt ved studier af de parametre, der karakteriserer aggregeringskurven for blodplader induceret af:

(a) collagen: inhibering af aggregeringen (som svarer til pct. transmission), latenstiden og hastigheden, og

15 (b) ADP: Inhibering af aggregeringen (dvs. pct. transmission).

Virkningen er undersøgt på blod fra Wistar-hanrotter for en del af de omhandlede forbindelsers vedkommende, idet de anvendte aggregeringsmidler var eddikesur collagen fortyndet til 1/10 samt 1 μ m ADP.

20 I tabel II nedenfor er anført resultaterne for den antiaggregerende virkning af to af de omhandlede forbindelser, og tabel III viser resultater for den antiaggregerende virkning og de hypolipidæmiske og hypocholesterolæmiske virkninger af nogle af de omhandlede forbindelser,
25 idet den anvendte kode for de angivne doser er følgende:

- : ingen aktivitet
- + : mærkbar aktivitet
- ++ : intens aktivitet
- +++ : meget intens aktivitet

TABEL II

Kode nr.	Dosis mg/kg per os	Behandl. varighed	Latenstid	Hastighed	<u>Collagen</u> Transmission	ADP transmission
CRL 40238	100	4 dage	+ 18%	- 52%	- 47%	- 46%
CRL 40274	100	4 dage	+ 5%	0%	- 3%	- 20%

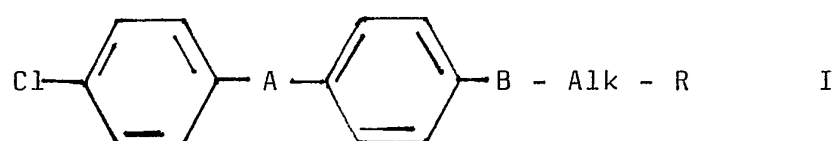
TABEL III

Kode nr.	Daglig forsøgsdosis per os, på rotter	Antiangregerende virkning	Hypolidæmisk og hypo- cholesterolemisk virkning
CRL 40317	100 mg/kg i 4 dage	+	Totale lipider: - 37% Cholesterol : - 58%
CRL 40295	100 mg/kg i 4 dage	+++	Totale lipider: - 19% Cholesterol : - 32%
CRL 40295	200 mg/kg i 4 dage	+++	Totale lipider: - 28% Cholesterol : - 37%
CRL 40330	100 mg/kg i 4 dage	+	Totale lipider: - 13% Cholesterol : - 13%
CRL 40283	200 mg/kg i 4 dage	+	Ikke bestemt

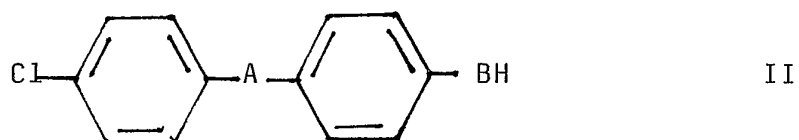
Det har vist sig at forbindelserne CRL 40.317 og CRL 40.295, hver indgivet i form af en tablet indeholdende 250-500 mg aktiv forbindelse i mennesker for at forebygge cardiovasculære forstyrrelser, tåles godt, især ved behandling af coronar-insufficiens.

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåde til fremstilling af svovl- og/eller oxygenholdige diarylforbindelser med den almene formel



hvor i A betegner O eller S, B betegner O og kan betegne S, når A er O, Alk betegner en gruppe valgt blandt CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ og $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$, og R betegner en gruppe valgt blandt $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, NH_2 , NHR^1 og NR^1R^2 , hvor R^1 og R^2 hver betegner alkyl med 1-3 carbonatomer, eller syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter et diphenylderivat med den almene formel



hvor A og B har de ovenfor anførte betydninger, med et halogenderivat med formlen



hvor Alk og R har de ovenfor anførte betydninger og Hal betegner et halogenatom, fortrinsvis brom eller chlor, hvorefter man om ønsket overfører en dannet forbindelse i et syreadditionssalt.