



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 C 43/23
C 07 C 69/007
C 07 D 213/80
C 07 C 69/90

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



(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

630 879

(21) Gesuchsnummer: 10498/77

(73) Inhaber:
Siegfried Aktiengesellschaft, Zofingen

(22) Anmeldungsdatum: 29.08.1977

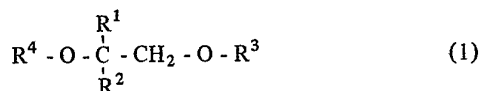
(24) Patent erteilt: 15.07.1982

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 15.07.1982

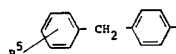
(72) Erfinder:
Dr. Kurt Thiele, Zofingen
Dr. Quazi Ahmed, Zofingen
Dr. Ulrich Jahn, Zofingen
Dr. Rudolf Adrian, Zofingen

(54) Verfahren zur Herstellung lipidsenkender Alkylenglykolderivate.

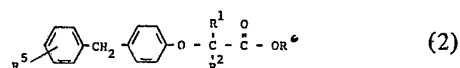
(57) Neue Alkylenglykolderivate der Formel (1)



in der R^1 das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen oder eine Arylgruppe, R^2 das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen, R^3 das Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel $\overset{O}{\underset{||}{C}} - Z$, in der Z ein Alkylrest, ein gegebenenfalls substituierter Arylrest oder ein heterocyclischer Rest ist, und R^4 einen Rest der Formel



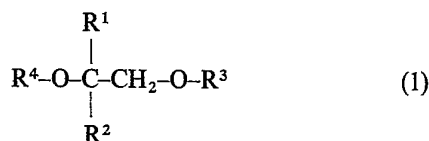
bedeutet, in der R^5 das Wasserstoff- oder Chloratom oder die Methylgruppe ist, zeigen eine vorteilhafte Aktivität in bezug auf die Senkung des Cholesterin- und Triglyceridspiegels im Blut. Die Herstellung der neuen Derivate durch Reduktion der entsprechenden Säuren oder Ester der Formel (2)



und gegebenenfalls nachfolgende Veresterung wird beschrieben.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Alkylenglykolderivaten der Formel (1)

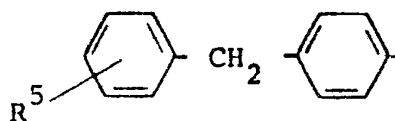


in der

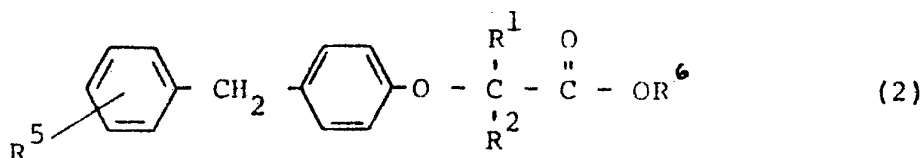
R¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1–4 C-Atomen oder eine Arylgruppe,

R² ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1–4 C-Atomen,

R³ ein Wasserstoffatom ist und
R⁴ einen Rest der Formel



10 bedeutet, in der R⁵ das Wasserstoff- oder Chloratom oder die Methylgruppe ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



in der R¹ bis R⁵ die angegebene Bedeutung haben und R⁶ Wasserstoff oder Alkyl bedeutet zum entsprechenden Alkohol der Formel (1) reduziert, in der R³ ein Wasserstoffatom bedeutet.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reduktion in einem inerten organischen Lösungsmittel durch Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid erzielt wird.

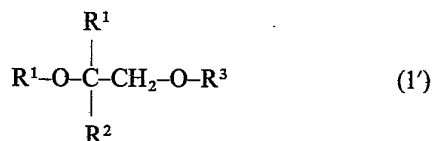
3. Verfahren nach Patentanspruch 1, gekennzeichnet durch Verwendung eines Ausgangsstoffes der Formel (2), bei welcher R⁵ ein in p-Stellung zur Methylenbrücke befindliches Chloratom ist.

4. Verfahren nach Patentanspruch 1, gekennzeichnet durch Verwendung eines Ausgangsstoffes der Formel (2), bei welcher R¹ und R² Wasserstoffatome bedeuten.

5. Verfahren nach Patentanspruch 1, gekennzeichnet durch Verwendung eines Ausgangsstoffes der Formel (2), in welcher R¹ und R² ungleich sind und vorzugsweise unterschiedliche Alkylgruppen, insbesondere Methyl und Äthyl, darstellen.

6. Verwendung der Verbindungen der Formel (1) zur Herstellung von Verbindungen der Formel

20



25

in welcher R³ eine Gruppe der Formel



30

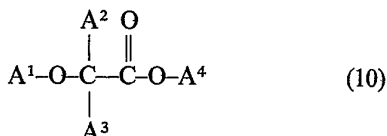
und Z ein Alkylrest, ein gegebenenfalls substituierter Arylrest oder ein heterocyclischer Rest ist und die übrigen Symbole die angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man den erhaltenen Alkohol mit einer entsprechenden Säure verestert.

7. Verwendung nach Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass R³ ein Acetyloxybenzoylrest ist.

40

8. Verwendung nach Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass R³ der Nicotinoylrest ist.

Chemische Mittel zur Verminderung überhöhter Cholesterin- und Triglyceridwerte im Blut sind bekannt. Eine wichtige Gruppe solcher Mittel enthält als aktive Komponente Verbindungen der Formel (10)



in der A¹ einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, A² und A³ Wasserstoff oder Alkyl und A⁴ Wasserstoff oder organische Reste bedeuten. Verbindungen der Formel (10), in welchen A¹ einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Naphthylrest bedeutet, sind unter anderen in der US-PS 3 262 850 als cholesterinsenkende Mittel beschrieben, und unter diesen hat insbesondere die als Clofibrinsäure (A¹ = p-Chlorphenyl, A² = A³ = Methyl, A⁴ = H) bezeichnete Verbindung bzw. deren Äthylester (A⁴ = C₂H₅), das sogenannte Clofibrat, eine erhebliche klinische Bedeutung erlangt.

50

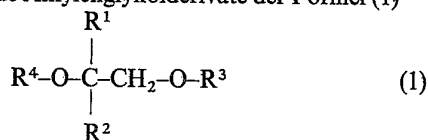
Zur Gruppe der durch die Formel (10) umschriebenen, als cholesterinsenkend bekannten Stoffe gehören ferner die in der DE-OS 2 356 655 beschriebenen Verbindungen (A¹ = p-Chlorbenzylphenyl, p-Chlorbenzyloxyphenyl u. dgl., A² = A³ = Methyl, A⁴ = H, Alkyl oder N,N-Dialkylaminoalkylen) und die in DE-OS 2 461 069 von der Anmelderin beschriebenen Verbindungen mit bestimmten Variationen bezüglich der Gruppen A¹ bis A⁴ und gegebenenfalls der Verwendung einer Schwefelbrücke anstelle der Sauerstoffbrücke zur Gruppe A¹.

55

60

Charakteristisch für die Struktur der bekannten cholesterinsenkenden Verbindungen der Formel (10) ist jedenfalls die 2-Oxycarbonsäure- bzw. die 2-Thiocarbonsäurestruktur, und es war daher anzunehmen, dass diese Carbonsäurestruktur für die Lipidsenkungsaktivität der bekannten Verbindungen wesentlich sei. Überraschenderweise wurde gefunden, dass neue Alkylenglykolderivate der Formel (1)

65



eine im Vergleich zum Clofibrat verbesserte cholesterinsenkende Wirkung selbst dann haben, wenn R^3 in Formel (1) Wasserstoff ist und weder R^1 noch R^2 eine zur Sauerstoffbrücke in α -Stellung befindliche Carbonylgruppe besitzt, d. h. die 2-Oxycarbonylstruktur nicht vorhanden ist. Andererseits ist das Vorhandensein einer freien alkoholischen Hydroxylgruppe (d. h. $R^3 = H$) für die Cholesterin- bzw. Lipidsenkungswirkung offenbar insofern nicht kritisch, als auch Ester von Alkoholen der Formel (1) mit organischen Säuren Lipidsenkungswirkungen zeigen.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der oben angegebenen Formel (1), in der die Zeichen R^1 bis R^4 folgende Bedeutung haben:

R^1 ist Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl mit gerader oder verzweigter Kette oder Aryl, wie Benzyl.

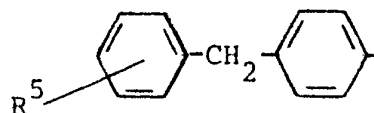
R^2 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl mit gerader oder verzweigter Kette.

Bei einer bevorzugten Gruppe von Verbindungen der Formel (1) ist R^1 ungleich R^2 , insbesondere wenn beide R^1 ,

R^2 unterschiedliche Niederalkylgruppen, z. B. Methyl/Äthyl oder Methyl/Propyl, sind.

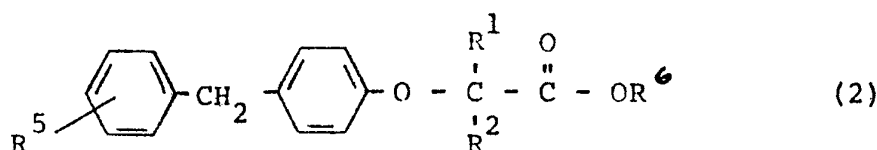
R^3 ist, wie erwähnt, das Wasserstoffatom oder der zur Bildung eines Esters erforderliche Rest einer organischen Säure, d. h. die Gruppe $-C-Z$, in der Z allgemein ein Alkylrest, z. B. C_1 - C_{10} -Alkyl, ein gegebenenfalls substituierter Arylrest, z. B. der o-Acetyloxyphenylrest, oder ein heterocyclischer Rest, z. B. der 3-Pyridinylrest, ist.

R^4 bedeutet einen Rest der Formel



in der R^5 Wasserstoff, Chlor oder Methyl bedeutet. Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform stellt R^5 einen der genannten Substituenten, insbesondere Chlor, in p-Stellung zu der Methylenbrücke zwischen den beiden Benzolkernen dar.

Die neuen Verbindungen (1) werden erfindungsgemäss aus den entsprechenden Säuren bzw. Estern der Formel (2)



in der R^1 bis R^5 die oben angegebene Bedeutung haben und R^6 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet, durch Reduktion, vorzugsweise mit Lithiumaluminiumhydrid in einem bezüglich der Reaktion inerten organischen Lösungsmittel, erhalten.

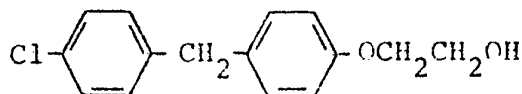
Die Säuren und Ester der Formel (2) sind entweder bekannt und beispielsweise nach den in den oben genannten Publikationen angegebenen Methoden oder in Analogie zu diesen bekannten Verbindungen herstellbar.

So erhaltene Verbindungen der Formel (1), bei denen R^3 Wasserstoff ist, können gewünschtenfalls durch Veresterung mit der entsprechenden Säure in Zielverbindungen übergeführt werden, bei denen R^3 eine der andern oben erwähnten Bedeutungen hat.

Die folgenden Beispiele erläutern die Herstellung der neuen Verbindungen. Prozente sind Gewichtsprozente. Die Elementaranalysewerte der neuen Verbindungen sind in Tabelle I weiter unten zusammengestellt.

Beispiel 1

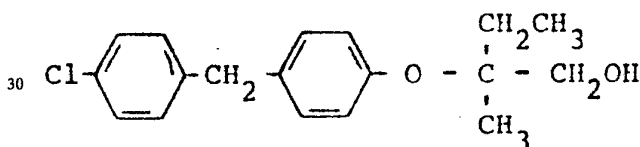
2-[4-(4'-Chlorbenzyl)-phenoxy]-äthanol der Formel



Eine Lösung von 15,2 g (0,05 Mol) 2-[4-(4'-Chlorbenzyl)-phenoxy]-essigsäureäthylester in 30 ml trockenem Diäthyläther wurde langsam mit einer Mischung aus 1,9 g (0,05 Mol) Lithiumaluminiumhydrid und 70 ml trockenem Diäthyläther versetzt. Die Mischung wurde 90 min unter Rühren zum Rückfluss erwärmt, dann abgekühlt und mit 10%iger wässriger Natriumhydroxidlösung versetzt. Das ausgefällte Salz wurde durch Filtrieren entfernt und die abgetrennte Ätherschicht nach Trocknen über Magnesiumsulfat eingedampft. Dies ergab 12,9 g rohes Zielprodukt, das aus Dichlormethan/n-Hexan umkristallisiert wurde und 10,59 g reines Zielprodukt in Form von weissen Kristallen, F 64-66 °C, ergab.

Beispiel 2

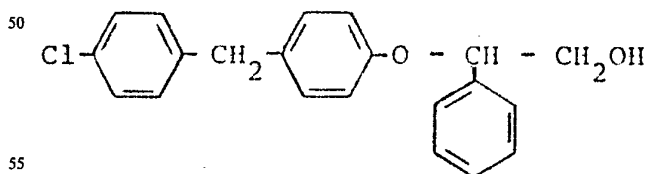
2-Methyl-2-[4-(4'-chlorbenzyl)-phenoxy]-butanol der Formel



Zu einer gerührten Aufschlämmung aus 1,9 g (0,05 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml trockenem Diäthyläther wurde langsam eine Lösung aus 17,39 g (0,05 Mol) 2-Methyl-2-[4-(4'-chlorbenzyl)-phenoxy]-buttersäureäthylester in 40 ml trockenem Diäthyläther gegeben. Die Mischung wurde 90 min gerührt und dann mit einer 10%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung versetzt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Dies ergab 15 g ölarziges Rohprodukt, das beim Destillieren 13 g Zielprodukt als eine einzige flüssige Fraktion, Kp 193-196 °C/0,001 mm Hg, lieferte.

Beispiel 3

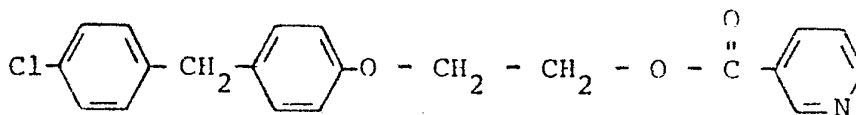
2-Phenyl-2-[4-(4'-chlorbenzyl)-phenoxy]-äthanol der Formel



Eine Lösung aus 53,3 g (0,14 Mol) 2-Phenyl-2-[4-(4'-chlorbenzyl)-phenoxy]-essigsäureäthylester und 5,3 g (0,14 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 340 ml trockenem Diäthyläther wurde 90 min unter Rühren zum Rückfluss erwärmt. Durch Aufarbeiten der Reaktionsmischung wie in Beispiel 1 wurden 50 g rohes Produkt erhalten, das nach Kristallisieren aus Benzol 45 g reines Zielprodukt in Form von weissen Kristallen, F 88-89 °C, ergab.

Beispiel 4

Nicotinsäureester von 2-[4-(4'-Chlorbenzyl)-phenoxy]-äthanol der Formel

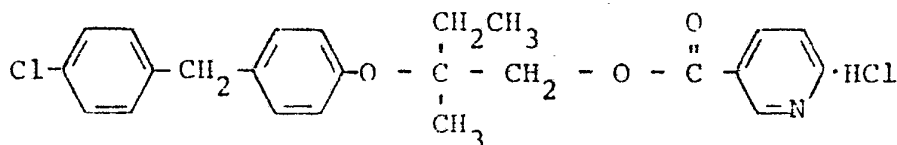


Zu einer Mischung aus 8,9 g (0,05 Mol) Nicotinoylchlorid-hydrochlorid und 10 ml trockenem Pyridin wurde langsam eine Lösung von 13,2 g (0,05 Mol) 2-[4-(4'-Chlorbenzyl)-phenoxy]-äthanol (Produkt von Beispiel 1) in 20 ml trockenem Pyridin gegeben. Die Mischung wurde 24 Std. bei Raumtemperatur (20–25 °C) gerührt. Dann wurde das Pyridin unter vermindertem Druck langsam abgedampft und der trockene Rückstand in gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung aufgenommen und die erhaltene Mischung

mit Trichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockenheit eingedampft. Der Rückstand wurde aus Trichlormethan/n-Hexan umkristallisiert und ergab 13 g Zielprodukt in Form von weissen Kristallen, F 75–78 °C.

Beispiel 5

Hydrochlorid des Nicotinsäureesters von 2-Methyl-2-[4-(4'-chlorbenzyl)-phenoxy]-butanol der Formel

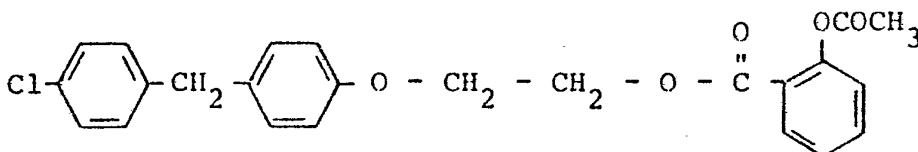


Nach der Arbeitsweise von Beispiel 4 wurden 12,6 g 2-Methyl-2-[4-(4'-chlorbenzyl)-phenoxy]-butanol (Produkt von Beispiel 2) mit einer äquimolaren Menge Nicotinoylchlorid-hydrochlorid in trockenem Pyridin verestert. Als Rückstand nach dem Abdampfen des Pyridins wurde die basische Form des Zielestere als öliges Produkt erhalten, das durch Behandlung mit HCl/Diäthyläther das entsprechende

Hydrochlorid ergab und nach dem Umkristallisieren aus Methanol 10,5 g reines Zielprodukt in Form von farblosen Nadeln, F 107 °C, lieferte.

Beispiel 6

Acetylsalicylsäureester von 2-[4-(4'-Chlorbenzyl)-phenoxy]-äthanol der Formel

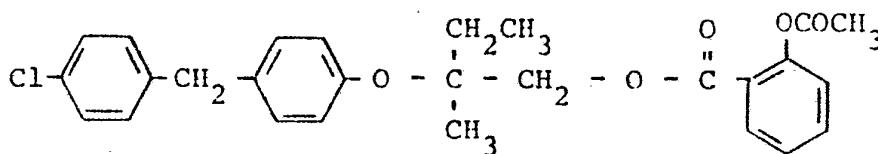


Zu einer Mischung aus 9,8 g (0,05 Mol) Acetylsalicylsäurechlorid und 12 ml Triäthylamin in 50 ml 1,2-Dichloräthan wurde eine Lösung von 13,2 g (0,05 Mol) 2-[4-(4'-Chlorbenzyl)-phenoxy]-äthanol (Produkt von Beispiel 1) in 20 ml 1,2-Dichloräthan gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck

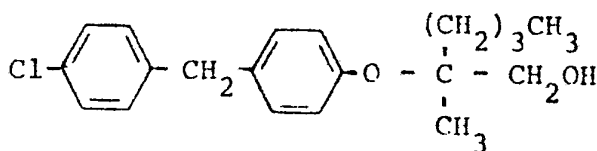
vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde aus Dichlormethan/n-Hexan kristallisiert und ergab 10,5 g Zielprodukt in Form von weissen Kristallen, F 67–69 °C.

Beispiel 7

Acetylsalicylsäureester von 2-Methyl-2-[4-(4'-chlorbenzyl)-phenoxy]-butanol der Formel

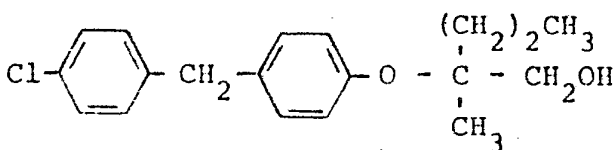


Nach der Arbeitsweise von Beispiel 6 wurde eine Mischung aus 7,9 g (0,04 Mol) Acetylsalicylsäurechlorid mit 10 ml Triäthylamin und 50 ml 1,2-Dichloräthan unter Rühren mit einer Lösung von 12,6 g (0,04 Mol) 2-Methyl-2-[4-(4'-chlorbenzyl)-phenoxy]-butanol (Produkt von Beispiel 2) in 20 ml Dichloräthan umgesetzt und aufgearbeitet. Der ölige Rückstand wurde destilliert und ergab 7,5 g Zielprodukt als fahlgelbes Öl, Kp 265–270 °C/0,05 mm Hg.

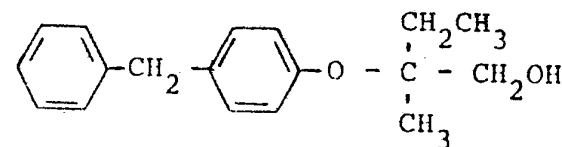


2-Methyl-2-[4-(4'-chlorbenzyl)-phenoxy]-hexanol, Kp 193–196 °C/0,001 mm.

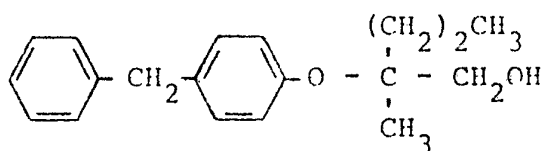
Als weitere Beispiele seien noch erwähnt:



2-Methyl-2-[4-(4'-chlorbenzyl)-phenoxy]-pentanol, Kp 180–183,5 °C/0,01 mm.



2-Methyl-2-(4-benzylphenoxy)-butanol, Kp 156–157 °C/0,001 mm.



2-Methyl-2-(4-benzylphenoxy)-pentanol, Kp
165–167 °C/0,02 mm.

Tabelle I

Beispiel Nr.	Bruttoformel		C	H	O	N	Cl
1	C ₁₅ H ₁₅ ClO ₂	berechnet	68,97	5,76	12,18		13,49
		gefunden	69,01	5,79	11,89		13,57
2	C ₁₈ H ₂₁ ClO ₂	berechnet	70,92	6,95	10,50		11,63
		gefunden	71,07	7,02	10,67		11,63
3	C ₂₁ H ₁₉ ClO ₂	berechnet	74,44	5,65			10,46
		gefunden	74,88	5,79			10,67
4	C ₂₁ H ₁₈ ClNO ₃	berechnet	68,52	5,00		3,80	
		gefunden	68,68	5,04		3,50	
5	C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₃ ·HCl	berechnet	64,58	5,64		3,14	15,89
		gefunden	64,18	5,62		2,77	15,92
6	C ₂₄ H ₂₁ ClO ₅	berechnet	67,83	4,98	18,85		8,34
		gefunden	67,92	4,96	18,77		8,54
7	C ₂₇ H ₂₇ ClO ₅	berechnet	67,44	5,83			7,60
		gefunden	69,99	5,99			7,85

Die Toxizitätswerte und Aktivitäten der obigen Verbindungen (1) wurden im Tierversuch nach den üblichen und beispielsweise in den obigen Publikationen beschriebenen Methoden überprüft und mit den entsprechenden Werten des bekannten Cholesterinsenkers Clofibrat verglichen:

³⁰ Dosis in mg/kg Körpergewicht, ist bei allen bisher getesteten Verbindungen (1) besser, d. h. geringer, als der entsprechende Aktivitätswert von 222 bei Clofibrat.

³⁵ Zur besseren Übersicht sind diese Werte in der folgenden Tabelle II zusammengestellt.

1. Toxizität

Der LD 50-Wert bei Mäusen in mg aktiver Substanz pro kg Körpergewicht, der für Clofibrat 2180 beträgt, ist bei allen Verbindungen der Beispiele 1–7 besser, d. h. höher, und liegt bei etwa 3000 oder mehr.

2. Cholesterinsenkung

Der ED 25-Wert, d. h. die für eine Reduktion des Blutcholesteringehaltes um 25% erforderliche Dosis, in mg/kg Körpergewicht, beträgt für Clofibrat 151 und ist bei allen bisher getesteten Verbindungen (1) besser, d. h. geringer.

3. Triglyceridsenkung

Der ED 25-Wert, hier die für eine 25%ige Reduktion des Triglyceridgehaltes im Blut der Versuchstiere erforderliche

Tabelle II

Verbindung von Beispiel	LD 50 Maus (mg/kg)	Cholesterin ED 25 (mg/kg)	Triglycerid ED 25 (mg/kg)
1	3000	80	< 50
2	2960	80	14
3	> 3000	> 100	
4	> 3000	41	70
5	> 3000	30	40
6	> 3000	70	> 100
Vergleich: Clofibrat	2180	151	222