



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (II) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 136249

(51) Int. Cl.² C 07 C 103/38, C 07 C 93/06

(21) Patensøknad nr. 1642/72

(22) Inngitt 09.05.72

(23) Løpedag 09.05.72

(41) Alment tilgjengelig fra 23.11.72

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 02.05.77

(30) Prioritet begjært 22.05.71, Japan, nr. 34866/71, 34867/71

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye terapeutisk aktive bisfenoksy-karboksytsyrederivater og deres salter.

(71)(73) Søker/Patenthaver SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED,
15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku,
Osaka,
Japan.

(72) Oppfinner YOSHIO SUZUKI, Oganzuka, Itami-shi,
MASAYOSHI MINAI, Minoo-shi,
NORITAKA HAMMA, Ibaragi-shi,
EIICHI MURAYAMA, Takarazuka-shi,
SHUNJI AONO, Toyonaka-shi,
Japan.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår analogifremgangsmåter til fremstilling av nye anti-atherosclerose-midler, og mer spesielt forbindelser som er nyttige for senkning av høyt kolesterol- eller lipid-nivå i blodet.

Atherosclerose er en voksen-sykdom som man ikke kjenner noen tilfredsstillende behandling for. Selv om årsaken til atherosclerose ennå ikke er kjent, er det allment anerkjent at en av de mest signifikante histo-patologiske trekk for atherosclerose er avsetning av lipider i blodet. Følgelig har man konsentrert forskningen omkring forstyrret fett-metabolisme, og man har konsentrert oppmerksomheten om ekstraordinært høye kolesterol-nivåer i blodet.

Det har vært rapportert et stort antall eksperimentelle og kliniske fakta som antyder sammenhengen mellom atherosclerose og forhøyet kolesterol- eller lipidnivå i blodet. Følgelig anser man utviklingen av midler som skal redusere forhøyet blod-kolesterol- eller lipidnivå som meget viktig for å hindre atherosclerose.

Man har derfor konsentrert anstrengelsene om utvikling av slike reagenser for senkning av kolesterol- eller lipidinnholdet, og en rekke stoffer har vært testet klinisk, men ingen av dem har vist seg å være fullstendig tilfredsstillende. Enkelte er ganske effektive men gir signifikante skadelige bivirkninger, andre har utilstrekkelig effektivitet, slik at de må gis i store doser.

En stoffgruppe som i praksis brukes for ovenstående formål er etyl- α -(p-klorfenoksy)-isobutyrat ("klofibrat").

Man har nå funnet en gruppe av nye stoffer som er effektive som kolesterolsenkende midler og som er i det vesentlige

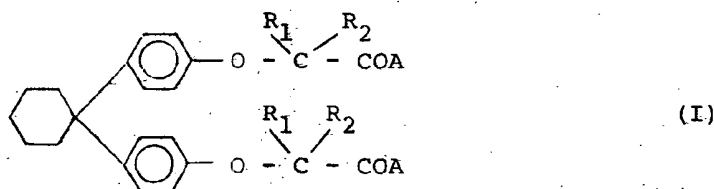
136249

2

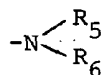
ugiftige og mindre hepatomegaliske enn klofibrat.

Hensikten med foreliggende oppfinnelse er å fremstille nye bisfenoksy-karboksytsyrederivater som er nyttige som anti-atherosclerose-midler, som har fremragende virkninger og meget høy toleranse.

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles terapeutisk virksomme bisfenoksy-karboksytsyrederivater med den generelle formel:

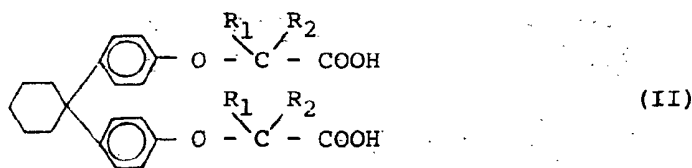


samt deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter, hvor R_1 og R_2 er like eller forskjellige og hver er en lavere alkylgruppe, og A er enten en gruppe med den generelle formel: $-OCH \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$, hvor R_3 er et hydrogenatom og R_4 en aminometylgruppe eller en N,N-dialkylaminoalkylgruppe hvor alkylgruppen i dialkylamino-gruppen kan inneholde 1-3 karbonatomer og den resterende alkylgruppe inneholder 1 eller 2 karbonatomer, idet R_4 dessuten kan være gruppen $-CH_2-NH-COOCH_2-$ eller en C-pyridylgruppe, eller R_3 og R_4 kan sammen danne en N-metylpiperidylgruppe, eller A er en gruppe med den generelle formel



hvor R_5 er et hydrogenatom og R_6 en hydroksyetyl-, acetoksyetyl- eller C-pyridylgruppe, eller R_5 og R_6 kan sammen med nitrogenatomet danne en morfolino- eller N-metylpiperazinogruppe.

Forbindelsene med formel I fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse ved at en bisfenoksytsyre med den generelle formel:



hvor R_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning, eller et reaktivt derivat derav,

136249

a) omsettes med en heteroatomholdig alkoholforbindelse med den generelle formel:



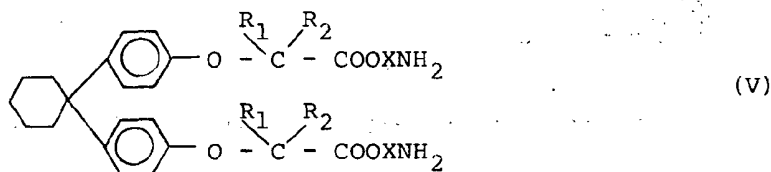
hvor R_3 og R_4 har den ovenfor angitte betydning, eller et salt derav, eller

b) omsettes med et aminderivat med den generelle formel:



hvor R_5 og R_6 har den ovenfor angitte betydning, eller et salt derav, eller at

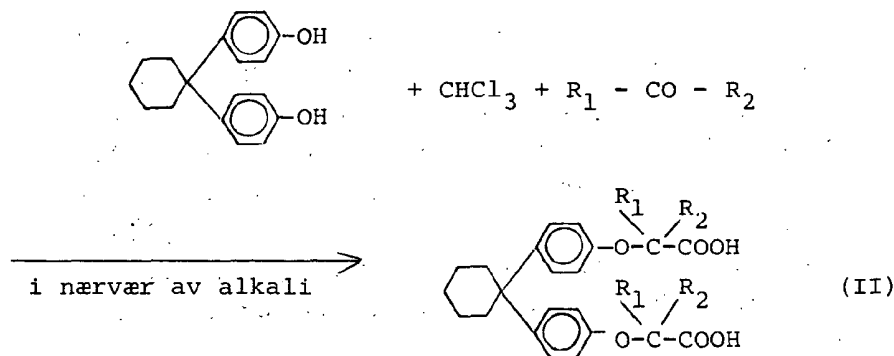
c) et bisfenoksy-syrederivat med den generelle formel:



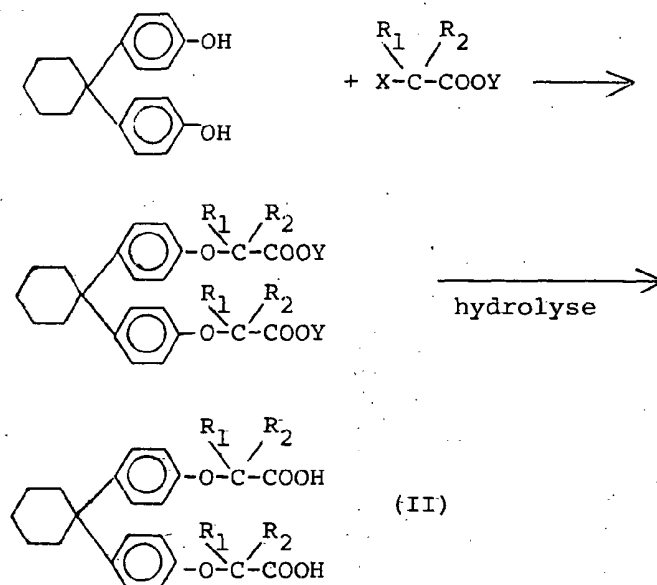
hvor R_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning, og hvor X betegner en alkylenkjede, oppvarmes, og, om ønsket, omdannelse av en således erholdt forbindelse til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

Bisfenoksyisyrederivatene med formel II og som brukes som utgangsstoffer, kan fremstilles slik det fremgår av følgende reaksjonsskjemaer:

Metode 1



Metode 2



hvor R_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning, og Y er lavere alkyl.

Oppvarmingen av bisfenoksysyrederivatet med formel V foretas fortrinnsvis til moderat temperatur i området $50-100^{\circ}\text{C}$ under dannelse av et hydroksyalkylsyreamid med generell formel I, forutsatt at A er $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{smallmatrix}$, R_5 er et hydrogenatom og R_6 er en hydroksyalkylgruppe. Det ovenfor nevnte reaktive derivat av bisfenoksysyren omfatter derivater som karboksylsyrehalogenider og syreanhydrider. Den benyttede betegnelse "alkylenkjede" omfatter etylen, trimetylen og tetrametylen.

Omsetningen mellom et karboksylsyrehalogenid av en forbindelse med generell formel (II) og en alkohol med generell formel (III) kan utføres i et inert organisk oppløsningsmiddel som f.eks. benzen, toluen, eter, dioksan, tetrahydrofuran, aceton, metylisobutylketon, kloroform, karbontetraklorid eller lignende, eller i et blandet oppløsningsmiddel som inneholder nevnte organiske oppløsningsmidler og vann, eventuelt i nærvær av en organisk base som trimetylamin, trietylamin, dietylamin og pyridin, eller en uorganisk base som natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumkarbonat, kaliumkarbonat og natriumhydrogenkarbonat.

Omsetningen mellom en karboksylsyre med generell

formel II og en heteroatomholdig alkohol kan utføres i ovenstående inerte oppløsningsmiddel i nærvær av et dehydratiserende kondensasjonsmiddel, som f.eks. saltsyre, svovelsyre, kaliumhydrogensulfat, natriumhydrogensulfat, toluensulfonsyre, en ioneutveksler, et dialkylkarbodiimid eller lignende, for syntetisering av den aktuelle ester.

Esteren kan også fremstilles ved først å omsette en karboksylsyre med formel (II) med en klorformiatester, og deretter ytterligere omsette denne med en alkohol med generell formel (III), dvs. ved en såkalt blandet anhydridmetode.

Når heteroatomet i den generelle formel (III) er et nitrogenatom, og befinner seg i en gruppe som utgjør et primært eller sekundært amin, er det gunstig å beskytte nitrogenatomet med en benzyloksykarbonylgruppe, tritylgruppe, o-nitrofenylsulfanylgruppe eller lignende, som lett vint kan avspaltes etter at esterene er fremstilt.

Typiske eksempler på heteroatomholdige alkoholer for anvendelse ifølge oppfinnelsen er aminoalkylalkoholer som etanolaminer og propanolaminer og deres derivater, pyridylalkylalkoholer og deres derivater, piperidylalkoholer og deres derivater, piperazylalkoholer og deres derivater, pyrrolidylalkoholer og deres derivater, pyrrolalkylalkoholer og deres derivater, morfolylalkoholer og deres derivater, tiofenylalkylalkoholer, tiazonylalkylalkoholer, oksazolalkylalkoholer, furanylalkylalkoholer og pyranalkylalkoholer.

Omsetningen av et syrehalogenid som reaktivt derivat av bisfenoksyssyre med generell formel (II) og et amin med generell formel (IV) kan gjennomføres i et inert organisk oppløsningsmiddel som benzen, toluen, et petroleumhydrokarbon, eter, dioksan, tetrahydrofuran, aceton, metyletylketon, metylisobutylketon, kloroform, eller karbontetraklorid eller vann, eller i et blandet oppløsningsmiddel som inneholder vann og nevnte organiske oppløsningsmiddel, eventuelt i nærvær av en organisk base som trimetylamin, trietylamin, dietylanilin eller pyridin, eller i en uorganisk base som natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumkarbonat, kaliumkarbonat eller natriumhydrogenkarbonat, for fremstilling av et syreamidderivat med generell formel (I).

Omsetningen mellom en karboksylsyre med generell formel (II) og et amin med generell formel (IV) eller med nevnte amin, om nødvendig etter beskyttelse av andre reaktive grupper med beskyt-

telsesgrupper, kan utføres ved å benytte begge reaktanter i ekvimolare mengder eller en av reaktantene i overskudd, med eller uten katalysator, som svovelsyre, kaliumhydrogensulfat, toluensulfonsyre, toluensulfonsyreklorid, eller sure eller basiske ionevekslerharpikser, f.eks. IRA-4000, IR-50 eller IR-120 i et oppløsningsmiddel, om nødvendig, som benzen, toluen eller xylen, ved 60-140°C i et tidsrom på fra noen timer til noen dager, idet man eventuelt fjerner vannet som dannes under reaksjonen. Alternativt kan de aktuelle amidforbindelser med generell formel (I) fremstilles ved å oppløse begge reaktanter i et inert oppløsningsmiddel, som nevnt ovenfor, i forbindelse med omsetningen mellom et syrehalogenid og et amin, og omsette i nærvær av en dehydreringskatalysator, som f.eks. dialkyl-karbodiimid, ved fortrinnsvis -15°C til 30°C, i et tidsrom på fra en halv time opptil flere dager.

De aktuelle amidforbindelser kan også fremstilles ved først å omsette en karboksylsyre med generell formel (II) med en reagens som klorformat-ester, som danner et blandet anhydrid, ved fortrinnsvis -40°C til 40°C, og deretter omsette med et amin som har generell formel (IV), fortrinnsvis ved -40°C til 40°C.

Videre kan de aktuelle amidforbindelser med generell formel (I) fremstilles ved å omsette et esterderivat av en karboksylsyre med generell formel (II), hvor hydroksylgruppene er erstattet med laverealkoksygrupper, nitrofenoksygrupper, nitrobenzyloksygrupper eller lignende, med et amin med generell formel (IV) i et egnet oppløsningsmiddel, som metanol, etanol, andre alkoholer, benzen, toluen, eller lignende, i nærvær eller fravær av en katalysator som natriumalkoholat, trialkylamin, kaliumhydroksyd, natriumhydroksyd, kaliumkarbonat, natriumkarbonat eller andre uorganiske baser.

Typiske eksempler på aminer med generell formel (IV) for bruk i henhold til oppfinnelsen er aminoalkylalkoholer, som etanolamin, propanolamin, dietanolamin, og deres derivater, heterocykloalifatiske forbindelser, som pyrrolidin, piperidin, piperazin, morfolin, og deres derivater, heterocykliske aminderivater, som furan, tiofen, pyrrole, oxazol, tiazol, imidazol, pyrazol, pyran, pyridin etc.

Forbindelser med generell formel (I) kan også syntetiseres med katalysatorer av fosfin og merkaptamin eller lignende fra karboksylsyrer med generell formel (II) og alkoholer med generell

formel (III) eller aminer med formel (IV), ifølge oksydasjons-reduksjons-kondensasjonsmetoden som er publisert i Tetrahedron Letters 1901-1904 (1970) eller J.Am.Chem.Soc., 90, 4490 (1964).

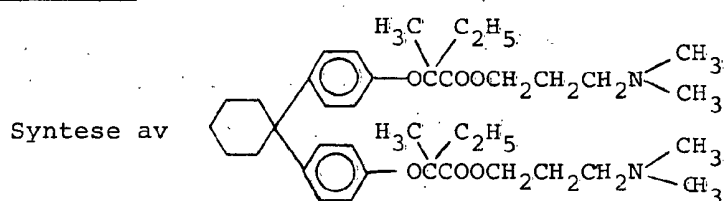
Syreaddisjonssaltene omfatter salter av aminderivatet (i generell formel (I), A inneholder amingruppe) med uorganiske eller organiske syrer som saltsyre, svovelsyre, salpetersyre, eddiksyre, oksalsyre, vinsyre, sitronsyre, eplesyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre og lignende.

Syreaddisjonssalter av forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen har også gode farmasøytiske egenskaper, f.eks. høy oppløselighetsgrad og dispergeringsgrad, eller gunstig pH-verdi i oppløsning.

De kolesterolsenkende midler av formel I kan f.eks. administreres oralt. Vanligvis vil den oralt administrerte mengde være 0,2-1,5 g/dag/voksen pasient. Det kolesterolsenkende middel kan gis i hvilken som helst form som er egnet for oral administrasjon. Den kan innkapsles eller foreligge i flytende form, som tablett eller i pulver. For fremstilling av stoffene i disse forskjellige former, kan den aktive forbindelse blandes med eller impregneres i et egnet fast bærestoff.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen illustreres mer detaljert ved hjelp av de nedenstående eksempler.

Eksempel 1



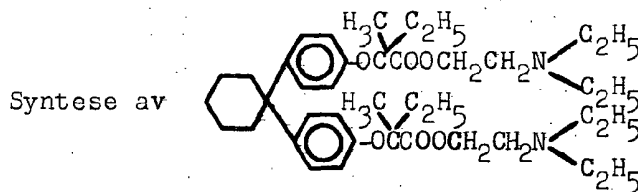
I 150 ml vannfri benzen oppløses 6 g 1,1-bis[4'-(1"-karboksy-1"-metylpropoksy)-fenyl]-cykloheksan og 30 g tionylklorid som kokes ved tilbaketløp i 2 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen konsentreres under nedsatt trykk til et rå-syreklorid. Til en annen oppløsning, fremstilt ved å oppløse 2,6 g 3-dimetylaminopropanol og 2,6 g trietylamin i 150 ml vannfri toluen, setter man under omrøring ovenstående rå-syreklorid i

løpet av 30 minutter ved 10°C. Etter røring ved samme temperatur i 2 timer, henseses blandingen over natten. Reaksjonsblanding vaskes med kald natriumkarbonat, deretter med vann og behandles videre med aktivt kull for fremstilling av en ester. Den fremstilte ester oppløses i eter, og tørr saltsyregass innføres for fremstilling av et syreklorid. Hydrokloridet vaskes med eter, dehydrokloreres med en vandig oppløsning av natriumkarbonat, vaskes med vann, tørkes og konsentreres til 5,0 g ester, n_D^{25} 1.5212.

Elementær analyse:

	<u>Funnet</u>	<u>Teoretisk</u>
C, %	72,29	72,47
H, %	9,09	8,82
N, %	3,93	4,24

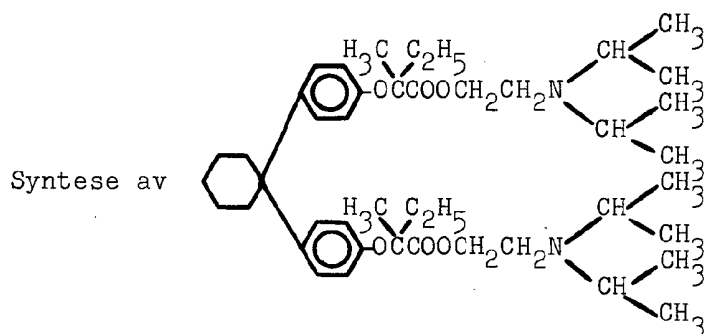
Eksempel 2



På lignende måte som i eksempel 1, fremstilles et råsyreklorid fra 6 g 1,1-bis[4'-(1"-karboksy-1"-metylpropoksy)-fēny]cykloheksan, 30 g tionylklorid og 120 ml vannfri benzen. Det rå syreklorid omsettes med 3 g dietylaminøetanol og 3 g trietylamin og behandles på samme måte som i eksempel 1, for fremstilling av 5,9 g av den aktuelle ester, n_D^{24} 1.5272.

Elementær analyse:

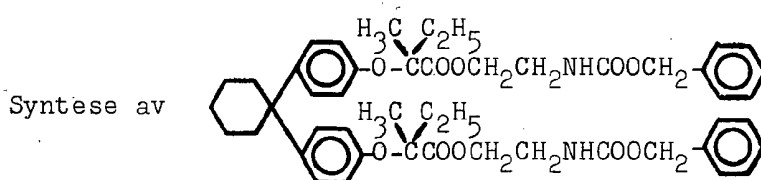
	<u>Funnet</u>	<u>Teoretisk</u>
C, %	72,02	72,03
H, %	9,45	9,37
N, %	4,07	4,20

Eksempel 3

7,1 g 1,1-bis[4'-(1"-karboksy-1"-metylpropoksy)-fenyl]-cykloheksan og 4,9 g 2-diisopropylamino-etanol-hydroklorid kokes ved tilbakelöp i benzen i nærvær av 0,8 g p-toluensulfonsyre i 6 timer. Man fortsetter kokingen og fjerner det dannede vannet azeotropisk med benzen. Reaksjonsblandingen behandles på samme måte som i Eksempel 1, og man får 3,1 g ester, n_D^{25} 1.5195.

Elementær analyse:

	<u>Funnet</u>	<u>Teoretisk</u>
C, %	73,07	73,09
H, %	9,60	9,76
N, %	3,72	3,87

Eksempel 4

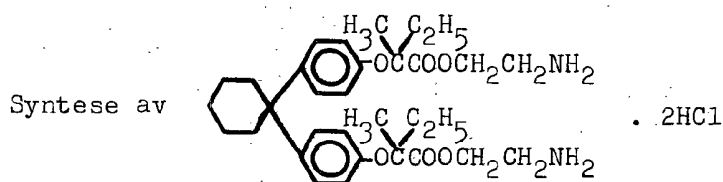
På samme måte som i eksempel 1 fremstiller man et råsyreklorid av 4,7 g 1,1-bis[4'-(1"-karboksy-1"-metylpropoksy)-fenyl]-cykloheksan, 30 g tionylklorid og 100 ml benzen. Det råsyrekloridet behandles med 3,9 g N-benzyloksykarbonylaminoetanol og 2,3 g trietylamin, som angitt i Eksempel 1. Reaksjonsblandingen vaskes sukæssivt med fortynnet saltsyre, vann, vandig

136249

natriumkarbonat og vann. Den vaskede reaksjonsblanding tørkes og behandles med aktivert kull. Den resulterende oljeaktige forbindelse renses ved kromatografering, og man får 4,0 g ester, n_D^{22} 1.5501.

Elementær analyse:

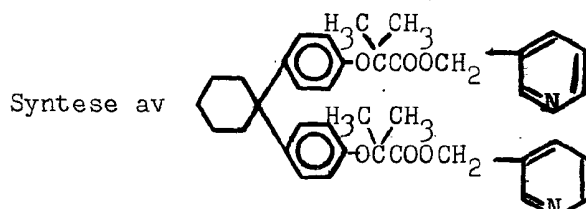
	<u>Funnet</u>	<u>Teoretisk</u>
C, %	70,07	70,05
H, %	7,11	7,10
N, %	3,35	3,40

Eksempel 5

Man innfører hydrogen ved romtemperatur i 150 ml etanol, som inneholder 1,8 g di-N-benzyloksykarbonylaminetanolester av 1,1-[4'-(1"-karboksy-1"-metylpropoksy)-fenyl]cykloheksan og 0,1 g oppløst hydrogenkloridgass, i nærvær av palladium-kull-katalysator. Reaksjonen er fullstendig etter 2 timer, og sluttpunktet finnes ved at den flekk på tynnsjikt-kromatogrammet som skyldes utgangsstoffet, forsvinner. Derpå fräfiltreres katalysatoren og opplösningssmidlet inndampes. Den resterende olje forbindelse krystalliseres fra eter, og man får 1,4 g aktuelt hydroklorid, som smelter ved 114°C (decomp.).

Elementær analyse:

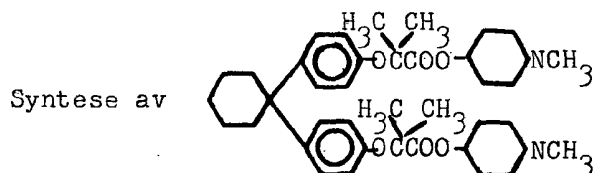
	<u>Funnet</u>	<u>Teoretisk</u>
C, %	61,05	61,23
H, %	7,76	7,71
N, %	4,40	4,46
Cl, %	11,47	11,30

Eksempel 6

I 80 ml diklormetan oppløses 4,3 g 1,1-bis[4'-(1"-karboksy-1"-metyletoksy)fenyl]cykloheksan og 2,2 g trietylamin. Til den resulterende oppløsning avkjølt til -5°C , setter man dråpevis og under kraftig røring, 2,6 g etylklorformat i løpet av 30 minutter. Etter røring ved denne temperatur i 1 time blandes blandingen med en diklormetan-oppløsning, som inneholder 3 g pyridin-karbinol, mens man holder blandingens temperatur på -5° til 10°C . Etter røring i 1 time ved samme temperatur og ennå 1 time ved romtemperatur, behandles reaksjonsblanding og renses som i Eksempel 1, og man får 3,4 g ester, n_D^{23} 1.5669.

Elementær analyse:

	<u>Funnet</u>	<u>Teoretisk</u>
C, %	73,49	73,29
H, %	6,78	6,86
N, %	4,38	4,50

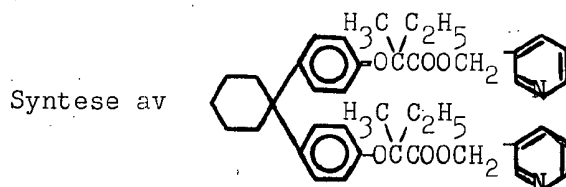
Eksempel 7

På lignende måte som i Eksempel 1, fremstiller man et råsyreklorid fra 4,3 g 1,1-bis[4'-(1"-karboksy-1"-metyletoksy)-fenyl]cykloheksan, 30 g tionylklorid og 80 ml vannfri benzen. Syrekloridet omsettes med 2,3 g 4-hydroksey-N-metylpiiperidin og 2,1 g trietylamin og behandles som nevnt i Eksempel 1 under dannelse av 2,1 g ester, n_D^{22} 1.5300.

136249

Elementær analyse:

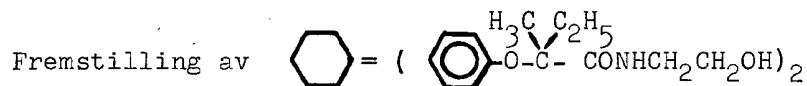
	<u>Funnet</u>	<u>Teoretisk</u>
C, %	71,89	71,89
H, %	8,55	8,57
N, %	4,30	4,41

Eksempel 8

På lignende måte som i Eksempel 1, fremstilles et råsyreklorid fra 4,7 g 1,1-bis[4'-(1"-karboksy-1"-metylpropoksy)-fenyl]cykloheksan, 30 g tionylklorid og 100 ml benzen. Syrekloridet omsettes med 3 g 3-pyridinkarbinol oppløst i 100 ml toluen, deretter renses forbindelsen som i Eksempel 1, og man får 5,1 g av den ønskede ester, n_D^{26} 1.5671.

Elementær analyse:

	<u>Funnet</u>	<u>Teoretisk</u>
C, %	73,90	73,82
H, %	7,20	7,12
N, %	4,18	4,30

Eksempel 9

I 100 ml diklormetan oppløses 4,7 g 1,1-bis[4'-(1"-karboksy-1"-metylpropoksy)fenyl]cykloheksan og 2,2 g trietylamin. Til oppløsningen setter man under røring 2,6 g etylklorformat dråpevis i løpet av 40 minutter ved -5°C . Til blandingen setter man etter røring ved samme temperatur i 1,5 time, en oppløsning av 1,3 g etanolamin i 20 ml diklormetan, dråpevis i løpet av 30 minutter ved en temperatur under -5°C . Etter røring av blandingen ved

denne temperatur i 1 time fjernes kjølebadet, og temperaturen stiger til romtemperatur i løpet av 30 minutter. Blandingen røres ved romtemperatur i 2 timer, konsentreres og overføres med eter til en skilletrakt, hvor blandingen vaskes suksessivt med kald fortynnet saltsyre, vann, vandig natriumkarbonat, og vann. Etter tørking og konsentrering har man 3,4 g rå-amid. Ved videre rensing ved hjelp av kromatogram på silikagel, har man 2,7 g rensset amidforbindelse.

Elementær analyse:

	C	H	N
Teoretisk, %	69,28	8,36	5,05
Funnet, %	69,22	8,36	4,93

Acetylderivater:

Ovenstående amidoalkohol acetyleres med acetylklorid på vanlig måte og danner en amidoacetat-forbindelse, n_D^{22} 1.5345.

Elementær analyse:

	C	H	N
Teoretisk, %	67,69	7,89	4,39
Funnet, %	67,62	7,82	4,40

Eksempel 10

Fremstilling av  = $\left[\text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \text{C}(\text{CH}_3)_2 \text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3 \right]_2$

I 100 ml vannfri toluen oppløser man 4,9 g 1,1-bis[4'-(1"-karboetoksy-1"-metyletoksy)fenyl]cykloheksan og 2,0 g etanolamin. Etter blanding med 0,1 g natriummetylat, kokes oppløsningen ved tilbakesløp og røring i 20 timer.

Etter avkjøling vaskes den fortløpende med kald fortynnet saltsyre, vann, vandig natriumkarbonat og vann. Deretter tørkes blandingen over vannfri natriumsulfat og konsentreres til 3,4 g rå amidoalkohol-forbindelse.

I 50 ml vannfri toluen, oppløses 3,3 g ovenstående rå amidoalkohol-forbindelse og 1,4 g trietylamin. Til oppløsningen setter man 1,1 g acetylklorid dråpevis i løpet av 20 minutter under røring ved 0° til 5°C. Blandingen røres ved denne temperatur

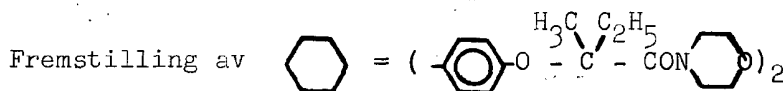
136249

i 30 minutter, deretter ved romtemperatur i 3 timer og hensettes over natten. Reaksjonsblandingen vaskes med kald fortynnet salt-syre og med vann. Blandingen tørkes over vannfri natriumsulfat, konsentreres og renses ved kolonnekromatografi på silikagel, og man får 2,5 g amidoacetat-forbindelse, n_D^{24} 1.5341.

Elementær analyse:

	C	H	N
Teoretisk, %	66,86	7,59	4,59
Funnet, %	66,90	7,61	4,54

Eksempel 11

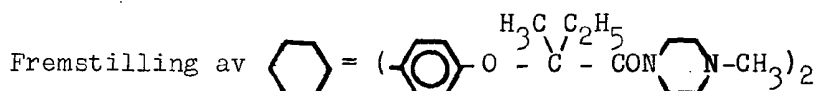


I 100 ml toluen, oppløses 6 g 1,1-bis[4'-(1"-karboksy-1"-metylpropoksy)fenyl]cykloheksan og 30 g tionylklorid, og oppløsningen kokes ved tilbakeløp i 2 timer. Ovesskuddet av tionylklorid og toluen fjernes ved destillasjon ved nedsatt trykk. 50 ml toluen tilsettes igjen og fjernes ved destillasjon under nedsatt trykk. Behandlingen gjentas to ganger til for fremstilling av et rå-syreklorid fritt for tionylklorid.

Til en oppløsning av 4,5 g morfolin og 2,7 g trietylamin i 100 ml vannfri toluen, setter man under røring ved 0° til 5°C en oppløsning av ovenstående rå syreklorid i 50 ml vannfri toluen, dråpevis og i løpet av 1 time. Man fortsetter røringen i 2 timer ved denne temperatur, deretter i 2 timer ved romtemperatur og i ytterligere 2 timer ved 50°C. Reaksjonsblandingen vaskes suksessivt med vandig fortynnet saltsyre, vann og vandig natriumkarbonat-oppløsning og med vann. Etter fjernelse av oppløsningsmidlet, omkrystalliseres produktet fra benzen-petroleuer og fra benzen-etylacetat, og man får 5,2 g amidforbindelse, som smelter ved 149° til 150°C.

Elementær analyse:

	C	H	N
Teoretisk, %	71,29	8,19	4,61
Funnet, %	71,25	8,31	4,62

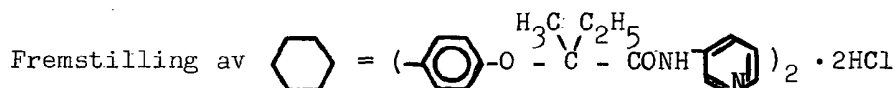
Eksempel 12

I 50 ml toluen oppløses 5 g 1,1-bis[4'-(1"-karboksy-1"-metylpropoksy)fenyl]cykloheksan, 3 g N-metylpiperazin og 1 g kaliumhydrogensulfat. Oppløsningen kokes ved tilbaketilbake i 30 timer i apparatur utstyrt med vann-utskiller for å gjennomføre dehydreringsreaksjonen. Etter avkjøling vaskes reaksjonsblandingen fortløpende med kald vandig natriumkarbonat og vann, og man får 4,0 g amidforbindelse, som smelter ved 65°C til 67°C.

Elementær analyse:

	C	H	N
Teoretisk, %	72,29	8,18	8,61
Funnet, %	72,11	8,92	8,80

Hydrokloridet av denne forbindelsen smelter ved 160° til 161°C (decomp.).

Eksempel 13

I 150 ml toluen oppløses 2,2 g 2-aminopyridin og 4 g di-cykloheksylkarbodiimid. Til oppløsningen, som avkjøles til -5°C, setter man under røring, dråpevis og i løpet av 10 minutter, 4,5 g 1,1-bis[4'-(1"-karboksy-1"-metylpropoksy)fenyl]cykloheksan oppløst i 100 ml eter og avkjølt til -5°C. Etter røring av blandingen i 20 minutter ved denne temperatur, fjernes kjølebadet, og man fortsetter å røre i ytterligere 2 timer ved romtemperatur. Etter henstand over natten filtreres reaksjonsblandingen, og filtratet blandes med 0,2 g eddiksyre. Etter røring i 30 minutter, filtreres reaksjonsblandingen, og filtratet vaskes fortløpende med vann, vandig natriumkarbonatoppløsning og vann. Man innfører hydrogenkloridgass i oppløsningen og den konsentreres til 4,1 g amidhydroklorid, som smelter ved 118° til 119°C.

Elementær analyse:

	C	H	N	Cl
Teoretisk, %	65,79	6,68	8,08	10,22
Funnet, %	65,63	7,04	7,94	10,13

Eksempel 14

Fremstilling av $\text{Cyclohexyl} = \left[\text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \text{C}(\text{CH}_3)_2 \text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3 \right]_2$

1) Fremstilling av $\text{Cyclohexyl} = \left[\text{C}_6\text{H}_4 - \text{OC}(\text{CH}_3)_2 \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{NH} - \text{COOCH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 \right]_2$

I 50 ml benzen oppløses 4,6 g 1,1-bis[4'-(1"-karboksy-1"-metyletoksy)fenyl]cykloheksan og 30 g tionylklorid, og oppløsningen kokes ved tilbaketilbake i 2 timer. Man får et urent syreklorid på samme måte som i Eksempel 11. Til en oppløsning av 3,9 g N-benzyloksykarbonylaminoetanol og 2,3 g trietylamin i 50 ml benzen, setter man ovenstående rå syreklorid oppløst i 50 ml benzen, dråpevis og i løpet av 1 time, ved 0° til 5°C. Blandingen behandles på samme måte som i Eksempel 11 og renses ved kromatografering på silikagel til 4,7 g N-benzyloksykarbonylamino-esterforbindelse, n_D^{24} 1.5500.

Elementær analyse:

	C	H	N
Teoretisk, %	69,50	6,85	3,52
Funnet, %	69,39	6,90	3,41

2) Fremstilling av $\text{Cyclohexyl} = \left[\text{C}_6\text{H}_4 - \text{OC}(\text{CH}_3)_2 \text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \right]_2$

4 g N-benzyloksykarbonylamino-ester fra 1) oppløses i 20 g etanol og blandes med 1 g palladium-karbon. Man tilfører teoretisk mengde hydrogen ved vanlig trykk i løpet av 2 timer. Etter frafiltrering av palladium-kullet, konsentreres oppløsningen ved 60° til 70°C. Konsentratet oppløses i eter og vaskes suksessivt med kald vandig saltsyreoppløsning, vann, vandig natriumkarbonat

og vann. Den vasked oppløsning tørkes over vannfri natriumsulfat og konsentreres ved oppvarming til 60° til 70°C, og man har 3,0 g amidoalkohol-forbindelse.

3) 2,0 g amidoalkohol-forbindelse og 1,0 g dimetylanilin oppløses i 50 ml benzen og behandles på samme måte som i Eksempel 10 for fremstilling av 1,8 g acetylamid-forbindelse, n_D^{23} 1.5340.

Elementær analyse:

	C	H	N
Teoretisk, %	66,86	7,59	4,59
Funnet, %	66,70	7,62	4,51

Den kolesterol-senkende virkning hos de ovenstående forbindelser ble undersøkt etter følgende fremgangsmåte:

Voksne Wistar-rotter med vekt 130 g til 160 g ble oppdelt i forskjellige eksperimentgrupper, 5 til 10 dyr i hver gruppe.

Man administrerte forsøksforbindelsene oralt ved hjelp av en magesonde. Behandlingstiden var 7 dager.

Ved slutten av forsøksperioden oppsamlet man blodprøver fra inferior vena cava underlett eter-bedövelse, og vekten av leveren ble notert.

Man målte serum-kolesterol og serum-triglycerider.

Den kolesterolsenkende virkning ble uttrykt som prosent av serum-kolesterol-nivået i kontrollgrupper, som vist i følgende Tabell 1. I Tabell 1 er forbindelsene gitt et nummer som tilsvare eksemplenummeret.

136249

18

TABELL 1

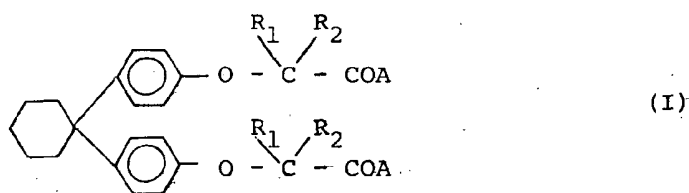
For- bindelse nr.	Dose (mg/kg)	Varig- het (dager)	Serum		Relativ levervekt(2) indeks (1)
			Kolesterol- indeks (1)	Triglycerid- indeks (1)	
1	30	7	81	57	105
2	30	7	83	57	109
3	30	7	73	45	102
4	30	7	79	53	111
5	30	7	80	56	108
6	30	7	81	50	100
7	30	7	80	58	106
8	30	7	75	60	111
9	100	7	84	74	104
10	100	7	87	80	103
11	100	7	80	86	103
12	100	7	78	73	108
13	100	7	81	77	94
Clofi- brat	300	7	90	76	144

$$1) \text{ Index} = \frac{\text{Behandlings-nivå}}{\text{Kontroll-nivå}} \times 100$$

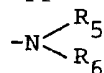
$$2) \text{ Relativ levervekt} = \text{Levervekt (g)} / 100 \text{ g kroppsvekt}$$

P a t e n t k r a v

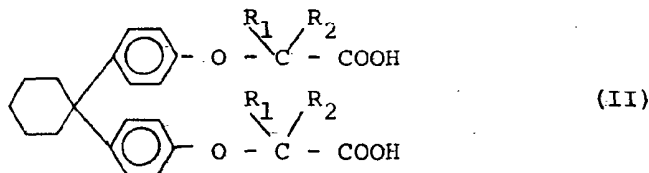
Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk virksomme bisfenoksykarboksylsyrederivater med den generelle formel:



samt farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, hvor R_1 og R_2 er like eller forskjellige og hver er en lavere alkylgruppe og A er enten en gruppe med den generelle formel: $-\text{OCH} \begin{smallmatrix} R_3 \\ R_4 \end{smallmatrix}$, hvor R_3 er et hydrogenatom og R_4 en aminometylgruppe eller en N,N-dialkylaminoalkylgruppe hvor alkylgruppene i dialkylamino-gruppen kan inneholde 1-3 karbonatomer og den resterende alkylgruppe inneholder 1 eller 2 karbonatomer, idet R_4 videre kan være gruppen $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ eller en C-pyridylgruppe, eller R_3 og R_4 kan sammen danne en N-metylpiperidylgruppe, eller A er en gruppe med den generelle formel:



hvor R_5 er et hydrogenatom og R_6 en hydroksyetyl-, acetoksyetyl- eller C-pyridylgruppe, eller R_5 og R_6 kan sammen med nitrogenatomet danne en morfolino- eller N-metylpiperazino-gruppe, k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n b i s f e n o k s y s y r e m e d d e n g e n e r e l l e f o r m e l:



hvor R_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning, eller et reaktivt derivat derav,

a) omsettes med en heteroatomholdig alkoholforbindelse med den generelle formel:

136249



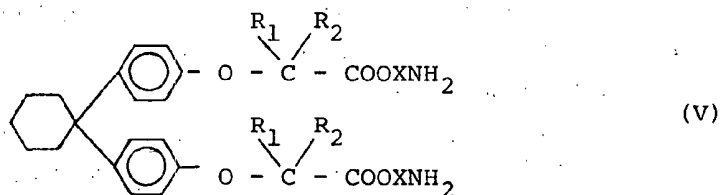
hvor R_3 og R_4 har den ovenfor angitte betydning, eller et salt derav, eller

b) omsettes med et aminderivat med den generelle formel:



hvor R_5 og R_6 har den ovenfor angitte betydning, eller et salt derav, eller at

c) et bisfenoksysyrederivat med den generelle formel:



hvor R_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning, og hvor X betegner en alkylenkjede, oppvarmes, og, om ønsket, omdannelse av en således erholdt forbindelse til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.