



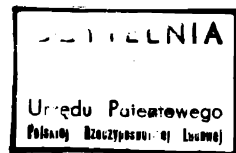
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.04.70 (P. 178 688)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.73

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1978



Int. Cl.² C07C 59/24

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company, Ltd., Osaka (Japonia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenoksyalfatycznych kwasów karboksylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenoksyalfatycznych kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają rodniki alkilowe o 1—5 atomach węgla albo razem z atomem węgla, z którym są połączone, oznaczają rodnik cykloalkilidenny zawierający do 7 atomów węgla, R^3 i R^4 oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, Y oznacza grupę wodorotlenową lub grupę alkoksyłową o 1 albo 2 atomach węgla, A oznacza atom wodoru lub grupę o ogólnym wzorze 2, w którym R^3 i R^4 i Y mają wyżej podane znaczenie, a D i E we wzorze 1 oznaczają atomy wodoru lub chlorowca, przy czym gdy oba symbole R^1 i R^2 oznaczają rodniki metylowe, wówczas R^4 oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku przeciwdziałają twardnieniu tętnic i obniżają stężenie cholesterolu lub ciał tłuszczowatych we krwi.

Twardnienie tętnic u ludzi dorosłych jest schorzeniem, którego przyczyny powstania nie zostały poznane, ale wiadomo, że jednym z ważniejszych objawów tego schorzenia jest odkładanie się lipidów we krwi. Wyniki wielu badań i obserwacji klinicznych wskazują na powiązanie twardnienia tętnic ze wzrostem stężenia cholesterolu i lipidów we krwi, toteż czyniono wiele wysiłków w celu wynalezienia środków umożliwiających obniżanie

2

tego stężenia. Zbadano klinicznie wiele związków chemicznych, ale żaden z nich nie okazał się w pełni zadowalającym. Niektóre z nich umożliwiają wprowadzić obniżanie stężenia cholesterolu lub lipidów, ale powodują szkodliwe skutki uboczne, a inne są mało skuteczne i trzeba je stosować w dużych dawkach.

W praktyce jako środki obniżające stężenie cholesterolu lub lipidów we krwi stosuje się często ester etylowy kwasu α -(p-chlorofenoksy)-izomasłowego, ale jego skuteczność nie jest duża, a przy tym powoduje on szkodliwe skutki uboczne, np. przerost wątroby.

Stwierdzono, że związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, działają skutecznie jako środki obniżające stężenie cholesterolu lub lipidów we krwi, a przy tym są zasadniczo nietoksyczne.

Sposobem według wynalazku, związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez reakcję związku o ogólnym wzorze 3, w którym R^1 , R^2 , D i E mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o ogólnym wzorze 4, w którym R^3 , R^4 i Y mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca lub grupę wodorotlenową.

Jeżeli w związku o wzorze 4 podstawnik X stanowi atom chlorowca, wówczas reakcję tę prowadzi się w ten sposób, że 1 mol pochodnej dwufenolu o wzorze 3, w którym wszystkie symbole

mają wyżej podane znaczenie, rozpuszcza się lub miesza w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak benzen lub toluen, dodaje co najmniej 1 mol środka alkalicznego, np. wodorotlenku potasowego lub sodowego, alkoholanu lub węglanu metalu alkalicznego, metalicznego sodu, wodoru sodowego lub trzeciorzędowej aminy, np. takiej jak trójmetyloamina, trójetyloamina lub pirydyna i otrzymaną sól poddaje się w temperaturze 20–120°C reakcji z co najmniej 1 molem związku o wzorze 4, w którym X oznacza atom chlorowca, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie. Po zakończeniu reakcji otrzymany związek o wzorze 1 wyosobnia się znanymi sposobami.

W celu otrzymania głównie pochodnej kwasu jednokarboksylowego o wzorze 1, w którym A oznacza atom wodoru lub pochodnej kwasu dwukarboksylowego o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 2, reakcję prowadzi się w odpowiednich warunkach, mianowicie stosuje się reagenty w odpowiedniej proporcji i reguluje temperaturę i czas trwania reakcji. Jeżeli na 1 mol pochodnej dwufenolu o wzorze 3 stosuje się 1 mol środka alkalicznego i/lub związku o wzorze 4, wówczas otrzymuje się głównie pochodną kwasu jednokarboksylowego o wzorze 1. Jeżeli zaś na 1 mol pochodnej dwufenolu o wzorze 3 stosuje się nie mniej niż 2 mole zarówno środka alkalicznego jak i pochodnej α -chlorowcokwasu o wzorze 4, wówczas otrzymuje się głównie pochodną kwasu dwukarboksylowego o wzorze 1.

Jeżeli w związku o ogólnym wzorze 4 symbol X oznacza grupę wodorotlenową, wówczas 1 mol pochodnej dwufenolu o wzorze 3 poddaje się reakcji z co najmniej 1 molem pochodnej kwasu α -hydroksyalfatycznego o wzorze 4, w obecności kwasowego katalizatora, takiego jak kwas siarkowy, chlorek p-toluenosulfonowy, kwas arsenowy, kwas borowy, wodorosiarczan sodowy lub potasowy itp. Reakcję prowadzi się ewentualnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak benzen, toluen, dioksan itp. w temperaturze 10–90°C. Katalizator stosuje się w ilości 0,01–0,5 mola na 1 mol pochodnej dwufenolu. W celu otrzymania głównie pochodnej kwasu jednokarboksylowego o wzorze 1, w którym A oznacza atom wodoru lub też głównie pochodnej kwasu dwukarboksylowego o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 2, dobiera się odpowiednio stosunek ilościowy składników reakcji i warunki reakcji w sposób wyżej podany.

Związki o wzorze 1, w którym Y oznacza grupę wodorotlenową i/lub A oznacza atom wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie podane wyżej, można przeprowadzać w sole działając alkaliem. Sole te mogą zawierać kationy metali w grupie karboksylowej i/lub fenolowej i wytwarza się je działając np. wodorotlenkiem sodowym lub potasowym, węglanem sodowym lub potasowym, wodorowęglanem sodowym albo amoniakiem, a także alkoholaniem metalu alkalicznego, np. metanolem sodowym w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w niższym alkanolu, takim jak metanol lub etanol, zaś w przypadku wodorotlenków, węglanów lub wodorowęglanów metali alkalicznych korzyst-

nie stosuje się np. aceton lub metanol, ewentualnie w obecności małej ilości wody. Otrzymane sole metali alkalicznych można przeprowadzać w sole z metalami ziem alkalicznych, np. w sole wapniowe, działając np. chlorkiem wapnia.

Związki o wzorze 3, stosowane jako produkty wyjściowe w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku, wytwarzane w sposób opisany np. w J.A.C.S. 61, 345 (1939).

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku jako środki obniżające stężenie cholesterolu można podawać np. doustnie, przy czym dawka dzienna dla dorosłych wynosi zwykle 0,01–10 g, korzystnie 0,05–3 g. Związki te można podawać w postaci zwykłych preparatów, takich jak tabletki lub kapsułki, albo też w postaci cieczy lub proszków. Preparaty te wytwarza się z dodatkiem znanych nośników, stosowanych w farmakologii.

Przykłady I–XI. W przykładach tych proces prowadzi się w ten sposób, że do mieszaniny pochodnej dwu-/4-hydroksyfenylowej o wzorze 3 w bezwodnym toluenie dodaje się chłodzący wodorek sodowy, miesza w ciągu krótkiego czasu i wkrapla mieszaninę pochodnej kwasu α -chlorowcoalifatycznego o wzorze 4 w toluenie i mieszając ogrzewa się w ciągu kilku godzin. Następnie mieszaninę chłodzi, przemywa wodą i oddestylowuje toluen, otrzymując surowy produkt, który oczyszcza się przez krystalizację lub metodą chromatograficzną. W tablicy 1 podano wzory reagentów stosowanych w poszczególnych przykładach oraz ich ilości, ilość toluenu, warunki reakcji, wzory i ilości otrzymanych produktów i ich właściwości fizyczne i wyniki analizy elementarnej. W rubryce „właściwości fizyczne” skrót „t.t.” oznacza temperaturę topnienia, a czas trwania reakcji podano w godzinach.

Przykład XII. Do mieszaniny 26,8 g związku o wzorze 5 i 26,4 g związku o wzorze 6 wkrapla się 10 g 20% kwasu siarkowego i w ciągu 1 godziny utrzymuje mieszaninę w temperaturze 50°C, po czym chłodzi, płucze wodą i dodaje rozcieńczonego roztworu wodnego węglanu sodowego oraz benzenu. Wydzielony surowy produkt odsącza się i przekrystalizowuje otrzymując 15 g estru o wzorze 7, topniejącego w temperaturze 103,5–104,5°C.

Analiza produktu:	% C	% H
Obliczono:	72,55	8,12
Znaleziono:	72,22	8,19

Przykład XIII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XII, lecz stosując 35,4 g związku o wzorze 19 i 27 g związku o wzorze 6 oraz 20 g 20% kwasu siarkowego i prowadząc reakcję w ciągu 1 1/2 godziny w temperaturze 70°C, otrzymuje się 13 g estru o wzorze 24, w postaci oleju o barwie jasnożółtej i $n_D^{20} = 1,5138$

Analiza produktu:	% C	% H
Obliczono:	72,68	8,65
Znaleziono:	72,47	8,61

W celu określenia zdolności związków wytwarzanych sposobem według wynalazku do obniżania stężenia cholesterolu, badane związki podawano doustnie myszom, którym uprzednio wstrzyknięto-

Tablica 1

Numer przykiadu	Produkty wyjściowe			Czas trwania i temperatura reakcji	Produkt		Analiza elementarna	
	Wzór pochodnej dwuhydroksy-fenylowej i jej ilość	Wzór pochodnej aldehydu i jej ilość	Ilość toluenu w ml		Wzór i ilość produktu	Właściwości fizyczne	Obliczono %	Znaleziono %
I	wzór 5 2 g	wzór 6 11,2 g	20	2 60—80°C	wzór 7 1,5 g	t.t. 103,5—104,5°C	C: 72,55 H: 8,12	72,22 8,19
II	wzór 5 2 g	wzór 8 11,2 g	20	2 60—80°C	wzór 9 0,5 g	t.t. 159—160°C	C: 70,89 H: 7,32	71,10 7,20
III	wzór 10 2 g	wzór 8 11,2 g	20	2 60—80°C	wzór 11 0,3 g	t.t. 164—166°C	C: 71,34 H: 7,54	71,21 7,56
IV	wzór 12 3,84 g	wzór 6 15 g	20	2 60—80°C	wzór 13 1,3 g	^{23,5} n _D 1,5274	C: 72,91 H: 8,29	73,11 8,22
V	wzór 5 2 g	wzór 14 10 g	20	2 60—80°C	wzór 15 0,8 g	^{27,5} n _D 1,5170	C: 73,88 H: 8,75	73,63 8,74
VI	wzór 16 10 g	wzór 6 17 g	100	2 60—80°C	wzór 17 5,5 g	olej o barwie jasnożółtej n _D ²² 1,5233	C: 71,02 H: 7,95	71,28 7,88
VII	wzór 16 2 g	wzór 8 5 g	100	2 60—80°C	wzór 18 2,5 g	t.t. 141—143°C	C: 69,98 H: 7,05	70,00 7,10
VIII	wzór 19 2 g	wzór 8 7 g	100	2 60—80°C	wzór 20 1,5 g	²² n _D 1,5431	C: 71,02 H: 7,95	71,31 7,87
IX	wzór 19 2 g	wzór 6 8 g	100	2 60—80°C	wzór 21 1,5 g	²⁷ n _D 1,5076	C: 73,30 H: 8,95	72,81 8,85
X	wzór 5 2 g	wzór 6 1,5 g	20	3 70—80°C	wzór 22 1,2 g	t.t. 117,5—118,5°C	C: 75,36 H: 7,91	75,43 7,99
XI	wzór 16 5 g	wzór 6 3,7 g	benzen 80	temperatura wrzenia	wzór 23 3,2 g	²² n _D 1,5472	C: 73,66 H: 7,66	73,56 7,80

produkt polimeryzacji etoksyłowanego III-rzęd. oktylofenolu z aldehydem mrówkowym (preparat TRITON WR 1339 Rohm and Haas Co) w ilości 500 mg/kg. Badane związki w ilości 50/mg podawano bezpośrednio po wstrzyknięciu TRITONU i po upływie 24 godzin określano zawartość cholesterolu w surowicy krwi myszy, porównując o-

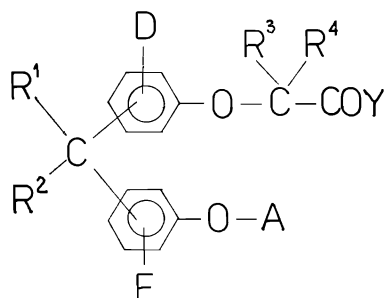
Tablica 2

Związek badany (numer przykładu)	% obniżenia stężenia cholesterolu
I	— 25
II	— 70
III	— 50
IV	— 20
V	— 43
VI	— 20
VII	— 38
VIII	— 22
IX	— 34
X	— 42
XI	— 60
znany ester O-etylowy kwasu p-chlorofenoksy- izomasłowego	— 16

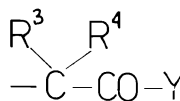
trzymane wyniki z wynikami uzyskanymi dla grupy myszy z próby kontrolnej. Wyniki w procentach obniżenia stężenia cholesterolu we krwi podano w tablicy 2. Numery związków podane w tej tablicy są numerami przykładów, według których związki te wytworzono.

Zastrzeżenie patentowe

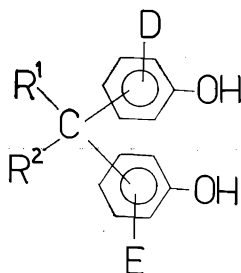
Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenoksyalfatycznych kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe o 1—5 albo razem z atomem węgla, z którym są połączone, oznaczają rodnik cykloalkilidenowy zawierający do 7 atomów węgla, R^3 i R^4 oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, Y oznacza grupę wodorotlenową lub grupę alkoksylową o 1 albo 2 atomach węgla, A oznacza atom wodoru lub grupę o ogólnym wzorze 2, w którym R^3 , R^4 i Y mają wyżej podane znaczenie, a D i E we wzorze 1 oznaczają atomy wodoru lub chlorowca, przy czym gdy oba symbole R^1 i R^2 oznaczają rodniki metylowe, wówczas R^4 oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym R^1 , R^2 , D i E mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 4, w którym R^3 , R^4 i Y mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca.



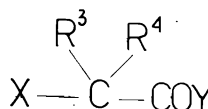
Wzór 1



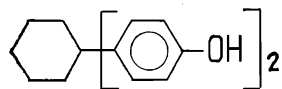
Wzór 2



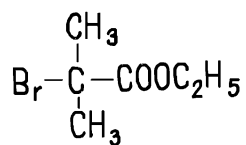
Wzór 3



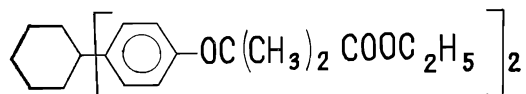
Wzór 4



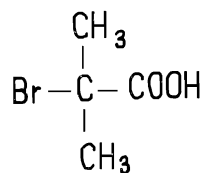
Wzór 5



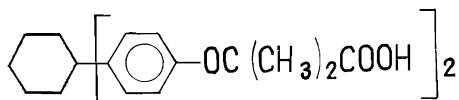
Wzór 6



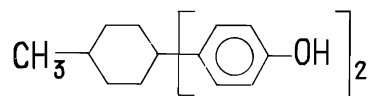
Wzór 7



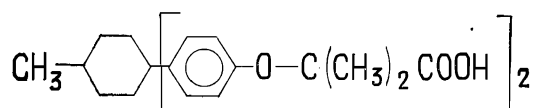
Wzór 8



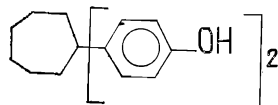
Wzór 9



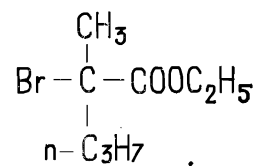
Wzór 10



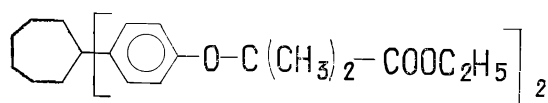
Wzór 11



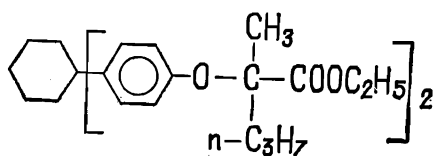
Wzór 12



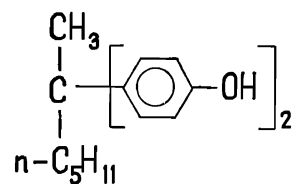
Wzór 13



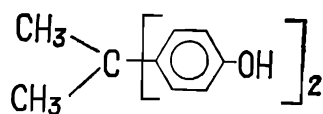
Wzór 14



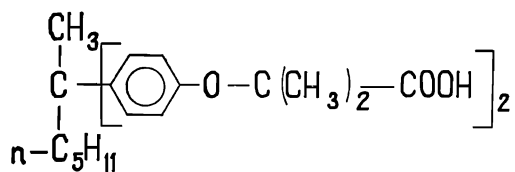
Wzór 15



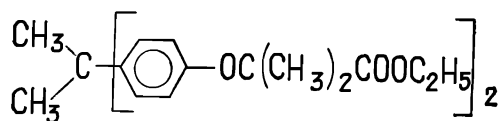
- Wzór 19



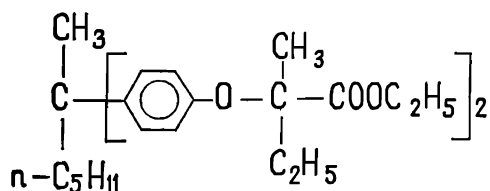
Wzór 16



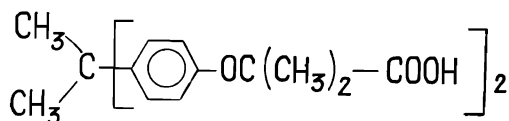
Wzór 20



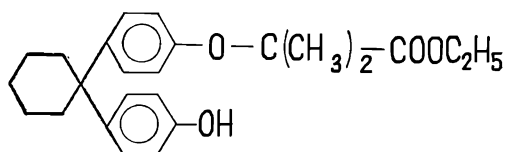
Wzór 17



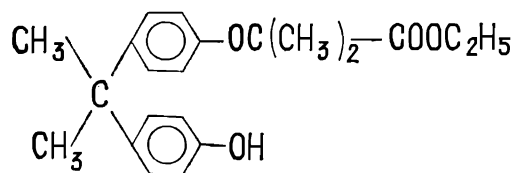
Wzór 21



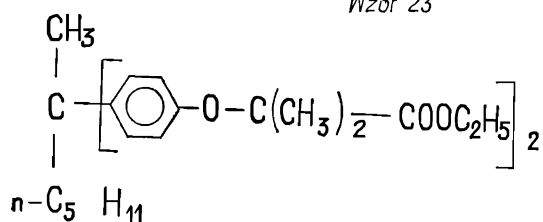
Wzór 18



Wzór 22



Wzór 23



Wzór 24