

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203994
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 16 12 76
(21) (PV 8304-76)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 01 76
(173/76) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 30 06 80

(45) Vydáno 15 10 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 59/48
A 61 K 31/215

(72)

Autor vynálezu

BAUDET PIERRE, VEYRIER,
RICARD JEAN-PAUL, ST-CERGUE a
SCHULTHESS ADRIAN dr., BEGNINS (Švýcarsko)

(73)

Majitel patentu

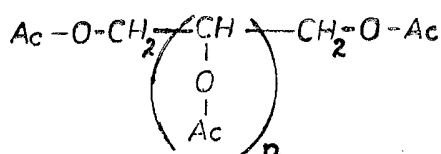
LABORATORIES OM SOCIÉTÉ ANONYME, MEYRIN (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby terapeuticky účinných smíšených esterů polyolů

1

Vynález se týká způsobu výroby terapeuticky účinných smíšených esterů polyolů.

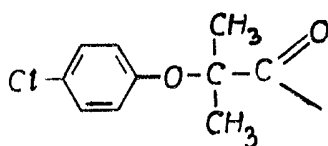
Tyto terapeuticky účinné smíšené estery polyolů mají obecný vzorec I,



(I)

kde

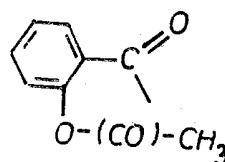
n znamená nulu nebo 1 a alespoň jedna skupina AC představuje 2-p-chlorfenoxi-2-methylpropionový zbytek, tedy klobifibrilový zbytek vzorce II,



(II)

2

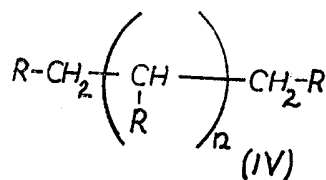
a alespoň jedna jiná skupina Ac představuje salicylový zbytek nebo 2-acetylsalicylový zbytek vzorce III.



(III)

Sloučeniny obecného vzorce I mají farmakologické a klinické vlastnosti charakterizované účinkem snižujícím množství tuku a hladinu cholesterolu v krvi a účinkem zabraňujícím shlukování krevních destiček. Tyto sloučeniny mohou být zpracovány na farmaceutické směsi a mohou se podávat různými způsoby v různých farmaceutických formách, například orálně, ve formě tablet nebo kapslí.

Sloučeniny podle vynálezu se vyrábějí tak, že se sloučenina obecného vzorce IV,



(IV)

kde

n má shora uvedený význam, přičemž když n znamená 0, jeden ze symbolů R značí hydroxyskupinu a druhý symbol R značí atom halogenu, zvláště atom chloru, a když n znamená 1, dva ze symbolů R značí hydroxyskupinu a zbývající symbol R znamená atom halogenu, zvláště atom chloru, nebo jeden ze symbolů R znamená hydroxyskupinu a dva další symboly R značí atom halogenu, zvláště atom chloru, v libovolném pořadí nechá reagovat s halogenidem kyseliny obecného vzorce X,

Ac-hal (X)

kde

hal značí atom halogenu, zvláště atom chloru,

Ac má shora uvedený význam, který je odlišný od symbolu Ac ve sloučenině obecného vzorce XII, nebo s kyselinou obecného vzorce XI,

Ac-OH (XI)

kde

Ac má stejný význam jako ve sloučenině obecného vzorce X, a se solí obecného vzorce XII,

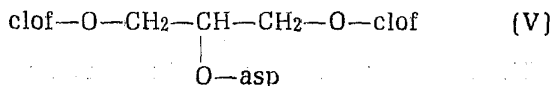
Ac-O-M (XII)

kde

Ac má shora uvedený význam, který je odlišný od významu symbolu Ac ve sloučenině obecného vzorce X nebo XI, a

M znamená alkalický kov nebo ekvivalent kovu alkalické zeminy nebo silné dusíkaté organické báze, a dále se v získané sloučenině popřípadě nahradí 2-acetylsalicylový zbytek obecného vzorce III salicylovým zbytkem a salicylový zbytek obsažený v získané sloučenině se popřípadě acetyluje.

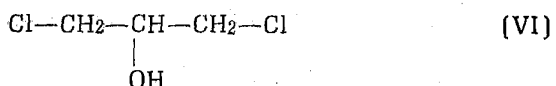
Zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce V,



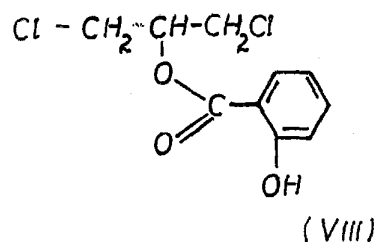
kde značí

cloc zbytek obecného vzorce II a

asp zbytek obecného vzorce III, podle vynálezu se vyrábějí tak, že se sloučenina vzorce VI



nechá nejprve reagovat s kyselinou salicylovou za vzniku sloučeniny vzorce VIII

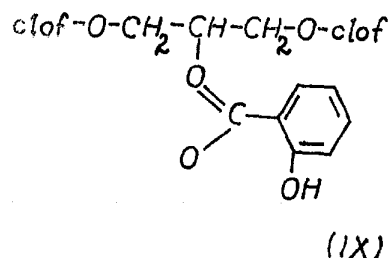


a potom se tato sloučenina nechá reagovat se solí kovu obecného vzorce

cloc-OM

kde

cloc a M mají význam uvedený shora, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IX,



kde

cloc má význam uvedený shora, načež se ve sloučenině obecného vzorce IX fenolická hydroxylová skupina acetyluje.

Metody syntézy sloučenin obecného vzorce I jsou tedy založeny na zavádění acylových skupin do polyalkoholů, které mají volné nebo částečně chráněné funkční skupiny. Chráněné funkční skupiny se mohou obecně odstranit kyselou hydrolýzou, hydrogenolýzou nebo přímo převést na estery acylací.

Syntetické metody podle vynálezu obecně tedy zahrnují:

1) Zavedení alespoň jedné acylové skupiny jednoho druhu do symetrických polyolů a chránění neporušenosti alespoň jedné alkoholové funkční skupiny, která se bude esterifikovat jednou nebo několika acylovými skupinami jiného druhu.

2) Použití funkční skupiny chránící alkohol, jako hydrolyzovatelného nebo hydrogenolyzovatelného acetálu nebo cyklického acetálu, chránění alespoň jedné alkoholové funkční skupiny, která se má acylovat jednou nebo několika acylovými skupinami jednoho druhu. Alkohol nebo alkoholové funkční skupiny se uvolní po eliminaci chránící funkční skupiny, která se bude acylvat skupinou nebo skupinami odlišného druhu.

3) Převedení alkoholové chránící skupiny

ny přímo na esterovou funkční skupinu jedné nebo několika acylových skupin.

Sloučeniny získané shora uvedenými odlišnými způsoby se mohou přeměnit na jejich farmaceuticky vhodné soli, a to účinkem vhodných kyselin nebo bází.

Shora uvedené reakce se provádějí ve vhodných organických rozpouštědlech a mohou být katalyzovány vhodným katalyzátorem specifického typu pro tu kterou reakci.

Následující příklady ilustrují různé metody pro výrobu sloučenin podle vynálezu, avšak žádným způsobem vynález neomezuje.

Příklad 1

Sloučenina I

1,2-di(acetylsalicyl)-3,4,5,6-tetra-(2-p-chlorfenoxi-2-methylpropionyl)-meso-inositol

1a) 1,2-Isopropyliden-3,4,5,6-tetra-(2-p-chlorfenoxi-2-methylpropionyl)-meso-inositol

176 g (0,8 molu) 1,2-isopropyliden-meso-inositolu se suspenduje v bezvodém tetrahydrofuranu obsahujícím 512 ml (368 molů) triethylaminu a 200 ml pyridinu. K tomuto roztoku se po kapkách za míchání během 5 hodin přidá 857,8 g (3,68 molů) chloridu kyseliny p-chlorfenoxymethylpropionové. Po 24 hodinách se tetraester oddělí od hydrochloridu triethylaminu a krystaluje z absolutního alkoholu.

$C_{49}H_{52}Cl_4O_{14}$ (1006,8)

t. t. = 86 až 88 °C

$R_f = 0,83$

(n-hexan a ethylacetát = 2/1, objemově)

IČ (charakteristické frekvence)

1775, 1745, 1600, 1250, 1240, 1155, 878, 865, 852 cm^{-1} .

1b) 3,4,5,6-Tetra-(p-chlorfenoxi-methylpropionyl)-meso-inositol

40,27 g (0,04 molu) sloučeniny uvedené ad 1a), 186 g ethylenglykolu a 80 mg kyseliny p-toluensulfonové se zahřívá na 150 °C 8 hodin za slabě sníženého tlaku při velmi intenzivním mícháním. Přebytek ethylenglykolu a vzniklý dioxolan se oddestilují. Zbytek se extrahuje vodou a etherem. Etherická fáze se odpaří a produkt se krystaluje z etheru.

$C_{46}H_{46}Cl_4O_{14}$ (964,7)

t. t. = 126 až 128 °C

$R_f = 0,5$

(n-hexan a ethylacetát = 2/1, objemově)

1c) 1,2-di(acetylsalicyl)-3,4,5,6-tetra-(2-p-chlorfenoxi-2-methylpropionyl)-meso-inositol

K roztoku 58 g (0,060 molu) sloučeniny získané ad 1b) v suchém etheru obsahujícím 16,7 ml triethylaminu a 50 ml pyridinu se přidá 23,8 g (0,120 molu) chloridu kyseliny acetylsalicylové. Po 24 hodinách se hydrochlorid triethylaminu oddělí a získá se sloučenina vzorce I.

$C_{64}H_{60}Cl_4O_{20}$ (1291,0)

$\epsilon_{224\text{ nm}} = 56'750$ (ethanol 95 %)

Analýza:

vypočteno:

C 59,54, H 4,68, Cl 10,98 %,

nalezeno:

C 59,63, H 4,83, Cl 11,15 %.

$R_f = 0,68$

(n-hexan a ethylacetát = 2/1, objemově)

IČ (charakteristické frekvence)

1760, 1750 až 1730, 1610, 1595, 1485 cm^{-1} .

Příklad 2

Sloučenina II

1,3-di(2-p-chlorfenoxi-2-methylpropionyloxy)-2-(acetylsalicyloxy)-propan

Metoda I

2.1.1. 1,3-Benzyliden-2-(acetylsalicyloxy)-glycerol

K roztoku 19,8 g (0,11 molu) 1,3-benzylidenglycerolu (teplota varu: 110 °C/0,1 torr) v suchém etheru obsahujícím 15,3 ml triethylaminu a 8,9 ml pyridinu se za míchání přidá po kapkách roztok 21,8 g chloridu kyseliny acetylsalicylové. Po 24 hodinách se ester oddělí od chloridu triethylaminu a produkt 3a) se krystaluje při -18 °C z ethylacetátu.

$C_{19}H_{18}O_6$

(342,3)

teplota tání = 129 až 132 °C

$R_f = 0,59$ (n-hexan a ethylacetát = 2/1, objemově)

IČ (charakteristické frekvence) 1760, 1710, 1610, 1195 cm^{-1} .

2.1.2. 2-(Acetylsalicyloxy)glycerol

Produkt z 2.1.1. se hydrolyzuje v přítomnosti paládiového uhlí při 10 °C, po odstranění vzduchu, a za tlaku vodíku při teplotě místnosti.

$C_{12}H_{14}O_6$

(254,2)

R_f = bez migrace (n-hexan a ethylacetát = 2,1 objemově)

$I\check{C}$ (charakteristické frekvence) 3380, 1765, 1725 cm^{-1} .

2.1.3. 1,3-di-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)-2-(acetylsalicyloxy)propan

K roztoku 14,9 g (0,0585 molu) produktu z 2.1.2., 16,3 ml triethylaminu a 9,4 ml pyridinu v suchém etheru, se za míchání přikape roztok 27,3 g (0,117) chloridu kyseliny p-chlorfenoxy-2-methylpropionové v suchém etheru. Po 15 hodinách reakce se produkt oddělí od hydrochloridu triethylaminu a etherický roztok se promyje roztokem kyselého uhličitánu sodného ve vodě. Po odpaření rozpouštědla se dostane bezbarvý olej sloučeniny vzorce II.

$\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{O}_{10}$ (647,5)

Analýza:

vypočteno:

C 59,36, H 4,98, Cl 10,95 %;

nalezeno:

C 59,38, H 5,02, Cl, 11,11 %.

$\epsilon_{226\text{ nm}} = 29'730$ (ethanol, 95 %)

$R_f = 0,67$ (n-hexan a ethylacetát = 2/1, objemově)

$I\check{C} = 1760, 1740, 1610, 1595, 1580, 1495, 1475, 1450, 1385, 1365, 1280, 1240, 1200, 1130, 1095, 1080, 1010, 915, 865, 835, 750, 705, 675\text{ cm}^{-1}$.

Sloučenina II

1,3-di-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyl-oxy)-2-(acetylsalicyloxy)propan

Metoda II

2.2.1. 1-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyl-oxy)-2,3-epoxido-propan

K roztoku 7,4 g (0,1 molu) 1,2-epoxido-3-propanolu obsahujícímu 13,93 ml triethylaminu se přikape 23,3 g (0,1 molu) chloridu kyseliny 2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionové v suchém etheru. Po 17 hodinách se produkt oddělí od hydrochloridu triethylaminu a etherický roztok se promyje 5% vodným roztokem kyselého uhličitánu sodného. Epoxid-ether se destiluje a potom rodestiluje při 113 až 116 $^{\circ}\text{C}/12\text{ Pa}$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ (270,7)

$R_f = 0,80$ (n-hexan a ethylacetát = 2/1, objemově)

$I\check{C}$ (charakteristické frekvence) 1745, 1600, 1590, 1250, 840, 860 cm^{-1} .

2.2.2. 1,3-di-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)-2-propanol

Směs 5,4 g (0,02 molu) sloučeniny získané ad 2.2.1. s 4,3 g (0,02 molu) kyseliny p-chlorfenoxyisomásečné a 0,47 g p-chlorfenoxy-2-methylpropionátu sodného se zahřívá 2 hodiny na 120 $^{\circ}\text{C}$. Po extrakci produktu etherem se na roztok působí 5% vodným roztokem kyselého uhličitánu sodného. Získaný olej uvolňuje při 200 $^{\circ}\text{C}/9\text{ Pa}$ malou frakci původní sloučeniny.

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{O}_7$ (485,4)

$R_f = 0,62$ (n-hexan a ethylacetát = 2/1, objemově)

$I\check{C}$ (charakteristické frekvence) 3480, 1740, 1600 a 1590, 1150, 840 a 860 cm^{-1} .

2.2.3. 1,3-di-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)-2-acetylsalicyloxy)propan

K roztoku 10,4 g sloučeniny získané ad 2.2.2. v suchém etheru obsahujícímu 3 ml triethylaminu a 1 ml pyridinu se přikape za míchání 4,26 g chloridu kyseliny acetylsalicylové. Po 24 hodinové reakci se produkt oddělí od hydrochloridu triethylaminu a etherický roztok se promyje 5% vodným roztokem kyselého uhličitánu sodného. Získaný olej sloučeniny vzorce II je identický s produktem získaným ad 2.1.3.

Sloučenina II

1,3-di-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyl-oxy)-2-(acetylsalicyloxy)propan

Metoda III

2.3.1. 1,3-Dichlor-2-(salicyloxy)propan

K roztoku 138 g (1 molu) kyseliny salicylové v 645 g 1,3-chlorpropanolu se přidá 40 mililitrů koncentrované kyseliny sírové. Po 16 hodinách při 105 $^{\circ}\text{C}$ se přebytek alkoholu oddestiluje při 60 $^{\circ}\text{C}/1467\text{ Pa}$. Zbytek se rozpustí v etheru a promyje vodným roztokem kyselého uhličitánu sodného. Etherická fáze se suší a rozpouštědlo odstraní, Ester destiluje dvakrát, a to při 153 až 155 $^{\circ}\text{C}/1467\text{ Pa}$ a při 125 až 126 $^{\circ}\text{C}/0,5\text{ torr}$. Krystaluje se z petroletheru při $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_3$ (249,1)

Teplota tání = 49 až 50 $^{\circ}\text{C}$

$R_f = 0,65$ (n-hexan a ethylacetát = 2/1, objemově)

$I\check{C} = 3240, 1685, 1610, 1580, 1480, 1460, 1400, 1395, 1370, 1305, 1295, 1250, 1180, 1150, 1130, 1085, 1035, 880, 780, 760, 710\text{ cm}^{-1}$.

2.3.2. 1,3-di-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)-2-(salicyloxy)propan

Směs 124,5 g (0,5 molu) sloučeniny získané ad 2.3.1. a 236,5 (1,0 molu) p-chlorfenoxy-2-methylpropionátu sodného se zahřívá 10 hodin na 180 °C, vyjme se etherem a filtruje. Zbytek po odpaření rozpoštědla poskytne požadovaný produkt.

$C_{30}H_{30}Cl_2O_9$ (605,5)

$R_f = 0,68$ (n-hexan a ethylacetát = 2/1, objemově)

$I\check{C} = 3210, 1735, 1675, 1610, 1590$ až $1580, 1485, 1385, 1360, 1305, 1280, 1250$ až $1245, 1205, 1180,$ až $1160, 1130, 1090, 1010, 970$ až $830, 780, 700, 670\text{ cm}^{-1}$.

2.3.3. 1,3-di(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)-2-(acetylsalicyloxy)propan

Roztok 280 g sloučeniny vyrobené ad 2.3.2. v 500 ml anhydridu kyseliny octové ($d = 1,08$) se zahřívá na teplotu zpětného toku $1\frac{1}{2}$ hodiny a potom se přebytek anhydridu oddestiluje. Získaná sloučenina vzorce II ve formě oleje je identická s produktem obdrženým ad 2.1.3.

Sloučenina II

1,3-di(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)-2-(acetylsalicyloxy)propan

Metoda IV

2.4.1. 1,3-di(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)-2-propanol

Suspenze 118,3 g (0,5 molu) p-chlorfenoxy-2-methylpropionátu sodného v roztoku 60 ml bezvodého ethanolu obsahujícímu 7,5 gramu jodidu sodného a 64,5 g (0,5 molu) 1,3-dichlor-2-propanolu se zahřívá na teplotu zpětného toku 90 hodin. Roztok se odpaří za sníženého tlaku a kapalný zbytek destiluje při 138 až 141 °C/9 Pa.

$C_{23}H_{22}Cl_2O_7$ (485,4)

2.4.2. 1,3-di(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)-2-(acetylsalicyloxy)propan

24,2 g (0,05 molu) 1,3-di(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)-2-propanolu se vyjme do 300 ml suchého etheru obsahujícího 0,055 molu triethylaminu, 10,9 g (0,055 molu) chloridu kyseliny acetylsalicylové a 4 mililitru pyridinu. Po 16 hodinách reakce za míchání se organická suspenze filtruje a filtrát se promyje 5% roztokem kyselého uhlíčitanu sodného a potom dvojnásobným objemem vody a potom suší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získaná sloučenina vzorce II ve formě oleje je identická s produktem získaným podle 2.1.3.

1,3-di(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyl-

oxy-2-propanol použitý jako výchozí látka ve stupni 2.4.2, uvedeném shora, se může také vyrobit takto: suspenze 23,7 g (0,1 molu) p-chlorfenoxy-2-methylpropionátu sodného ve 14 g (0,11 molu) 1,3-dichlor-2-propanolu se zahřívá v uzavřeném ocelovém válci na 155 °C 14 hodin. Po ochlazení se vyjme do etheru a rozpustná frakce se destiluje při 138 až 141 °C/9 Pa.

Sloučenina II

2-(Acetylsalicyloxy)-1,3-di(p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)propan

Metoda V

2.5.1. 2-Acetylsalicyloxy-1,3-dichlorpropan

K roztoku 12,9 g (0,1 molu) 1,3-dichlor-2-propanolu v tetrahydrofuranu se přidá 10,1 gramu (0,1 molu) triethylaminu a potom se pomalu za míchání přidá 19,9 g (0,1 molu) chloridu kyseliny acetylsalicylové. Po odstranění hydrochloridu triethylaminu se v kvantitativním výtěžku dostane acetylsalicyloxy-1,3-dichlorpropan a krystaluje se z petroletheru.

$C_{12}H_{12}Cl_2O_4$ (291,1)

Teplota tání = 67 až 69 °C

$R_f = 0,58$ (ethylacetát a n-hexan = 2/1, objemově)

$I\check{C} = 1750, 1725, 1610, 1580, 1485, 1335, 1295, 1270, 1250, 1200, 1135, 1075, 1010, 915, 820, 760, 700\text{ cm}^{-1}$.

2.5.2. 2-(Acetylsalicyloxy)-1,3-di(p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)propan

K 29,1 g (0,1 molu) sloučeniny získané ad 2.5.1. se přimísí 47,3 g p-chlorfenoxy-2-methylpropionátu sodného. Směs podobná pastě se zahřívá na 160 °C 5 hodin. Produkt se vyjme do etheru a roztok extrahuje 5% roztokem kyselého uhlíčitanu ve vodě, promyje dvakrát vodou a suší bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní a sloučenina vzorce II ve formě oleje získaná v kvantitativním výtěžku je identická s produktem získaným pod 2.1.3.

Příklad 3

Sloučenina III

3-(Acetylsalicyloxy)-1,2-di(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)propan

Metoda I

3.1.1. 1-(Acetylsalicyloxy)-2,3-epoxidopropan

K roztoku 44,4 g (0,6 molu) 1-hydroxy-

-2,3-epoxidopropanu v suchém etheru se přidá po kapkách 84 ml triethylaminu za míchání a též se přidá 119,1 g (0,6 molu) chloridu kyseliny 2-acetylsalicylové. Po 24 hodinách se produkt oddělí od hydrochloridu triethylaminu a etherický roztok se promyje 5% vodným roztokem kyselého uhličitanu sodného. Izoluje se olejovitý produkt o bodu tání 114 až 115 °C/3 Pa.

$C_{12}H_{12}O_5$ (263,2)

$\epsilon_{227\text{ nm}} = 14'120$ (methanol)

$R_f = 0,52$ (n-hexan a ethylacetát = 2/1, objemově)

IČ (charakteristické frekvence) 1760, 1735, 1610, 1265 cm^{-1} .

3.1.2. 3-(Acetylsalicyloxy)-1,2-di(2-p-chlorfenoxy)propan

23,0 g (0,1 molu) sloučeniny získané podle 3.1.1. se míchá s 41,1 g (0,1 molu) anhydridu kyseliny p-chlorfenoxy-2-methylpropionové při teplotě 100 °C. Směs začne být homogenní a potom se teplota směsi zvýší na 120 °C po 1½ hodiny. Produkt se extrahuje etherem, promyje 5% vodným roztokem kyselého uhličitanu sodného a potom odbarví aktivním uhlím. Získá se bezbarvý olej sloučeniny vzorce III.

$C_{32}H_{23}Cl_2O_{10}$ (647,5)

Analýza:

vypočteno:

C 59,35, H 4,94, Cl 10,97 %;

nalezeno:

C 59,32, H 5,22, Cl 11,11 %.

$\epsilon_{226\text{ nm}} = 30'900$ (ethanol 95%)

$R_f = 0,67$ (n-hexan a ethylacetát = 2/1, objemově)

IČ (charakteristické frekvence) 1760 až 1730, 1610, 1600 a 1595, 840 a 850 cm^{-1} .

Poznámka:

Pro reakci 3.1.2. může být teplota mezi 60 a 220 °C; v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako je BF₃ [včetně zavádění ve formě BF₃·O(C₂H₅) nebo BF₃(C₅H₅N)] reakce se může provádět při běžné teplotě. Reakce se může také provádět v rozpouštědle inertním k anhydridové a epoxidové funkční skupině.

Sloučenina III

1,2-di(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)-3-(acetylsalicyloxy)propan

Metoda II

3.2.1. 3-Chlor-1,2-di(p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)propan

41,1 g (0,1 molu) anhydridu kyseliny p-chlorfenoxy-2-methylpropionové se přidá k 9,25 g (0,1 molu) epichlorhydrinu. Vše se zahřívá na 130 °C a potom se přebytek nereagovaného anhydridu odstraní hydrolyzou kyselým uhličitanem sodným. Získá se olej.

$C_{23}H_{25}Cl_3O_6$ (503,8)

IČ = 1745, 1592, 1490, 1480, 1390, 1370, 1280, 1240, 1150, 1130, 1100, 1015, 970, 855, 845, 770, 725, 710, 680 cm^{-1} .

3.2.2. 1,2-di(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)-3-(salicyloxy)propan

25 g (0,05 molu) sloučeniny získané ad 3.2.1. se míchá s 12 g (0,075 molu) salicylátu sodného a zahřívá na 180 °C 16 hodin. Chlorid sodný se odstraní odsolením produktu v etheru. Získá se olej.

$C_{30}H_{30}Cl_2O_9$ (605,5)

IČ = 1740, 1680, 1590, 1575, 1485, 1380, 1360, 1300, 1240, 1180, 1160, 1120, 1090, 1010, 965, 850, 825, 760, 695, 680 cm^{-1} .

3.2.3. 1,2-di(2-p-pchlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)-2-(acetylsalicyloxy)propan

28 g (0,04 molu) sloučeniny získané ad 3.2.2. se rozpustí v 50 ml anhydridu kyseliny octové a zahřívá na 105 °C. Přebytek reakčního činidla se odstraní promytím etherického roztoku 5% vodným roztokem kyselého uhličitanu sodného. Organická fáze se suší síranem sodným. Látka vzorce III, která se získala ve formě oleje je identická s produktem získaným pod 3.1.2.

Příklad 4

Sloučenina IV

1-(Acetylsalicyloxy)-3-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)-2-acetoxyprompan

4.1. 1-(Acetylsalicyloxy)-3-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)-2-propenol

Roztok 21,4 g (0,1 molu) kyseliny p-chlorfenoxy-2-methylpropionové a 23,6 g (0,1 molu) 1-(acetylsalicyloxy)-2,3-epoxidopropanu ve 100 ml dimethylformamidu se zahřívá na 80 °C 18 hodin. Po destilaci rozpouštědla se zbytek se vymyje kyselým uhličitanem sodným z etherického roztoku. Dostane se 26 g oleje.

$C_{22}H_{23}ClO_8$ (450,9)

$R_f = 0,12$ (ethylacetát a hexan = 1/2, objemově)

$I\check{C} = 3500, 1770, 1735$ až $1740, 1610, 1595, 1580, 1490, 1370, 1290, 1260$ až $1240, 1200, 1140, 1080, 1010, 830, 750, 705, 570\text{ cm}^{-1}$.

4.2. 1-(Acetylsalicyloxy)-3-(2-p-chlorfenoxo-2-methylpropionyloxy)-2-acetoxyproman

9 g (0,02 molu) 1-(2-acetylsalicyloxy)-3-(2-p-chlorfenoxo-2-methylpropionyloxy)-2-propanolu se rozpustí v 5 ml kyseliny octové obsahující 5 ml acetanhydridu. Po 4 hodinách při teplotě místnosti se přebytek reakčního činidla a rozpouštědla odstraní. Vyjme se etherem a roztok promyje 5% roztokem kyselého uhlíčitanu sodného ve vodě. Získá se sloučenina vzorce IV ve formě oleje.

$C_{24}H_{25}ClO_9$ (492,9)

Analýza:

vypočteno:
C 58,48, H 5,11, Cl 7,19 %;

nalezeno:
C 53,39, H 5,19, Cl 7,16 %.

$\epsilon_{227\text{ nm}} = 18'700$ (ethanol, 95%)

$R_f = 0,38$ (ethylacetát a hexan = 1/2, objemově)

$I\check{C} = 1770, 1740, 1600, 1595, 1580, 1490, 1270, 1230, 1195, 1130, 1080, 1010, 960, 910, 815, 750, 700, 680\text{ cm}^{-1}$.

Příklad 5

Sloučenina V

1-(Acetylsalicyloxy)-3-(2-p-chlorfenoxo-2-methylpropionyloxy)-2-sulfopropanol, sodná sůl

9 g (0,02 molu) 1-(acetylsalicyloxy)-3-(2-p-chlorfenoxo-2-methylpropionyloxy)-2-propanolu z příkladu 4.1. se rozpustí ve 100 ml acetonitrilu a přidá se 6,04 g (0,038 molu) anhydridu kyseliny pyridinsírové vzorce $C_5H_5NSO_3$. Po 12 hodinách míchání při teplotě místnosti se přebytek etheru odfiltruje. Proveďte se neutralizace kyselým uhlíčitánem sodným a získá se 5,4 g pevné sloučeniny vzorce V.

$C_{22}H_{22}ClO_{11}SNa$ (552,9)

Analýza:

vypočteno:
C 47,79, H 4,01, S 5,80 %;

nalezeno:
C 47,57, H 4,21, S 5,85 %.

$\epsilon_{226\text{ nm}} = 19'175$ (ethanol, 95%)

$R_f = 0,7$ (n-butanol, kyselina octová, $H_2O = 10/2/3$, objemově)

$I\check{C} = 1770, 1750$ až $1725, 1605, 1595, 1580, 1485, 1280, 1240, 1200, 1130, 1090, 1040, 1010, 940, 830, 750, 700\text{ cm}^{-1}$.

Příklad 6

Sloučenina VI

1-(Acetylsalicyloxy)-2-(2-p-chlorfenoxo-2-methylpropionyloxy)ethan

Metoda I

6.1.1. 1-(2-p-chlorfenoxo-2-methylpropionyl-oxy)-2-chlorethan

107,3 g (0,5 molu) kyseliny p-chlorfenoxo-2-methylpropionové se rozpustí v 241,5 g (3 molech) 2-chlorethanu. Roztok se sytí plynným chlorovodíkem. Přebytek rozpouštědla se oddestiluje při tlaku 1467 Pa. Ester destiluje při teplotě 97 až 98 °C za tlaku 3 Pa.

$C_{12}H_{14}Cl_2O_3$ (277,1)

$R_f = 0,88$ (ethylacetát a n-hexan = 1/2, objemově)

$I\check{C} = 1740, 1590, 1580, 1485, 1385, 1280, 1240, 1180, 1140, 1090, 1010, 970, 825, 670\text{ cm}^{-1}$.

6.1.2. 1-(2-p-chlorfenoxo-2-methylpropionyl-oxy)-2-(salicyloxy)ethan

50 g (0,18 molu) 1-(2-p-chlorfenoxo-2-methylpropionyloxy)-2-chlorethanu se smísí s 43,3 g (0,27 molu) salicylátu sodného. Směs se zahřívá na 195 °C 8 hodin. Produkt se vyjme do etheru a chlorid sodný odstraní filtrací. Diester krystaluje kvantitativně z etherického roztoku.

Teplota tání = 43 až 45 °C

$C_{19}H_{19}ClO_6$ (378,8)

$R_f = 0,7$ (ethylacetát a n-hexan = 1/2, objemově)

$\text{IČ} = 3220, 1720, 1675, 1605, 1590, 1575, 1480, 1330, 1290, 1240, 1180, 1150, 1090, 1040, 980, 820, 760, 720, 660 \text{ cm}^{-1}$.

6.1.3. 1-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyl-oxy)-2-(acetylsalicyloxy)ethan

K roztoku 68 g 1-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)-2-(salicyloxy)ethanu ve 30 ml pyridinu se přidá 34 ml acetanhydridu. Po 2½ hodinách se přebytek činidla odstraní a proud se zahřívá na 150 °C pod vakuem 7 Pa. Získá se olej sloučeniny vzorce VI, který spontánně krystaluje při teplotě místnosti.

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClO}_7$ (420,9)

Analýza:

vypočteno:

C 59,93 %, H 5,03 %;

nalezeno:

C 60,03 %, H 5,12 %.

$\epsilon_{226}^{\text{nm}} = 19'950$ (ethanol, 95%)

teplota tání = 48 až 50 °C

$R_f = 0,55$ (ethylacetát a n-hexan = 1/2, objemově)

$\text{IČ} = 1760, 1710 \text{ až } 1720, 1600, 1590, 1570, 1485, 1265, 1195, 1150, 1080, 1050 \text{ až } 1040, 1000, 910, 820, 750, 700, 665 \text{ cm}^{-1}$.

Sloučenina VI

1-(Acetylsalicyloxy)-2-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)ethanol

Metoda II

6.2.1. 1-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyl-oxy)-2-ethanol

23,6 g (0,1 molu) 2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionátu sodného se vnese do 18 g (0,22 molu) chlorethanu. Refluxuje se 2 hodiny při teplotě 160 °C a potom se přebytek rozpouštědla odstraní. Zbytek se vyjme do etheru a alkohol destiluje. Teplota varu činí 110 až 117 °C/3 Pa.

$R_f = 0,35$ (ethylacetát a n-hexan = 1/2, objemově)

$\text{IČ} = 3440, 1730, 1590, 1580, 1485, 1385, 1360, 1280, 1240, 1180, 1140, 1090, 1010, 970, 890, 850 \text{ až } 830, 670 \text{ cm}^{-1}$.

6.2.2. 1-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyl-oxy)-2-(acetylsalicyloxy)ethan

K roztoku 5,17 g (0,02 molu) sloučeniny připravené podle 6.2.1. v suchém etheru se

přidá 2,8 ml (0,02 molu) triethylaminu a za míchání se přikape 4,05 g (0,02 molu) chloridu kyseliny acetylsalicylové. Vzniklý hydrochlorid triethylaminu se odfiltruje a etherický roztok extrahuje 5% vodným roztokem kyselého uhlíčitanu sodného. Roztok ve kterém produkt krystaluje spontánně se suší. Proveďte se rekrystalizace z petroletheru a získaný produkt vzorce VI je identický se sloučeninou vyrobenou ad 6.1.3.

Sloučenina VI

1-(Acetylsalicyloxy)-2-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)ethan

Metoda III

6.3.1. 1-Salicyloxy-2-chlorethan

Roztok 13,8 g (0,1 molu) kyseliny salicylové ve 48,3 g (0,6 molu) 2-chlorethanu v přítomnosti 4 ml kyseliny sírové se zahřívá na 110 °C 2 hodiny. Po odstranění přebytku 2-chlorethanu se etherický roztok produktu extrahuje 5% vodným roztokem kyselého uhlíčitanu sodného. Ether se odstraní a produkt destiluje. Má teplotu varu 128 až 129 °C/1467 Pa.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}_3$ (200,6)

$R_f = 0,80$ (ethylacetát a n-hexan = 1/2, objemově)

6.3.2. 1-Salicyloxy-2-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)ethan

Směs 2 g (0,91 molu) sloučeniny podle příkladu 6.3.1. a 3,55 g (0,015 molu) p-chlorfenoxy-2-methylpropionátu sodného se zahřívá 4 hodiny na 180 °C. Vyjme se do etheru, filtruje a produkt krystaluje. Získaná látka je identická se sloučeninou připravenou podle příkladu 6.1.2.

6.3.3. 1-(Acetylsalicyloxy)-2(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)ethan

Z 1-salicyloxy-2-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)ethanu získaného podle příkladu 6.3.2. se vyrobí produkt vzorce VI, jako je popsáno pod 6.1.3.

Sloučenina VI

1-(Acetylsalicyloxy)-2-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)ethan

Metoda IV

6.4.1. 1-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)-2-ethan

K roztoku 6,2 g (0,1 molu) ethylenglykolu v tetrahydrofuranu se přidá 13,93 ml (0,1 molu) triethylaminu a přikape se 23,3

gramů [0,1 molu] chloridu kyseliny p-chlor-fenoxy-2-methylpropionové v tetrahydrofuranu. Vysrážený hydrochlorid triethylaminu se odfiltruje a etherický roztok se promyje 5% vodným roztokem kyselého uhličitanu sodného. Rozpouštědlo se odpaří a produkt destiluje při 3 Pa. Tento produkt je identický s látkou vyrobenou podle příkladu 6.2.1. Z něho se získá 1-[2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy]-2-ethanol, produkt vzorce VI se vyrobit jako ad 6.2.2.

Sloučenina VI

1-(Acetylsalicyloxy)-2-(2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy)ethan

Metoda V

6.5.1. 1-[2-p-chlorfenoxy-2-methylpropionyloxy]-2-chlorethan

K roztoku 80,5 g (1 molu) chlorethanolu v tetrahydrofuranu se přidá 101 g (1 mol) triethylaminu a za míchání přikape 233 g (1 mol) chloridu kyseliny p-chlorfenoxy-2-methylpropionové. Hydrochlorid triethylaminu se odfiltruje a vzniklý ester destiluje. Je identický s produktem vyrobeným ad 6.1.1. Syntéza sloučeniny vzorce VI pokračuje dále, jako je popsáno pod 6.1.2. a potom 6.1.3.

Farmakologické vlastnosti

A. Akutní toxicita

Akutní toxicita sloučenin vzorce I až VI se stanovuje na samcích krys (tabulka I).

Tabulka I

Produkt	způsob podání	LD ₅₀ g/kg
I	p.o.	>5
II	p.o.	>7,5
III	p.o.	>6,2
IV	p.o.	>5
V	p.o.	>5
VI	p.o.	>6

Všechny tyto deriváty jsou proto mnohem méně toxické než klofibrát (LD₅₀=1,2 g/kg) a kyselina acetylsalicylová (LD₅₀=1,75 g/kg).

B. Farmakokinetika

Všechny sloučeniny podle vynálezu jsou zaměřeny na uvolňování kyseliny klofibrové

a kyseliny acetylsalicylové v krvi. Metabolity se stanovují plynovou chromatografií po převedení na silanové deriváty. Pozorují se dva píky, první představuje součet salicylovaných derivátů a další kyselinu klofibrovou. V tabulce II je uvedena maximální úroveň plasmatu dosahovaná na kryse po jednom podání.

Tabulka II

Produkt	Dávka p.o. mg/kg	Maximální úroveň plasmatu μg/ml		
		salicylové deriváty	kyselina klofibrová	Po x hodinách
Test: klofibrát + kyselina acetylsalicylová	300 + 100	180	280	1
sloučenina I	400	30	45	16
sloučenina II	400	40	60	16
sloučenina III	400	45	58	16
sloučenina IV	400	150	115	8
sloučenina V	400	60	175	3
sloučenina VI	400	150	200	8

Je patrné, že uvolňování obou aktivních metabolitů se může ovlivnit modifikací sterické zábrany dotýčných sloučenin; když sterická zábrana vzrůstá, metabolisace sloučeniny se zpomaluje.

C. Účinek snižující hladinu cholesterolu a množství tuku

Skupiny 10 normolipemických krys se ošetřují po 10 dní během zkoušky žaludku

vždy ekvivalentem 75 mg/kg klofibrátu podávaným každých 12 hodin. Za 10 dní, 12 hodin po posledním podání, se krysy usmrtí a

cholesterol a triglycerid se analyzují (tabulka III).

Tabulka III

Produkt	Triglyceridy mmol/l	Pokles %	Cholesterol mg/100 ml	Pokles %
Test:				
bez ošetřování	1,13		90,79	
Test: klofibrát	0,83	27	65,24	28
sloučenina I	0,96	15	78,25	14
sloučenina II	0,92	19	73,90	19
sloučenina III	0,91	19	75,63	17
sloučenina IV	0,97	14	72,12	21
sloučenina V	0,89	21	68,38	25
sloučenina VI	0,83	27	67,34	26

D. Antiagregační a antiadhezivní účinek

Antiagregační a antiadhezivní účinek sloučenin vzorce I až VI se zkouší ex vivo na králících po podání ekvivalentu 50 mg/kg kyseliny acetylsalicylové. Všechny sloučeniny mají jak antiagregační, tak antiadhezivní účinek (ADP, kolagen) identický účinku zjištěnému při kontrolní zkoušce (50 mg/kg kyseliny acetylsalicylové). Krev se odebírá za narkózy 24 hodin po podání dávky (intubace).

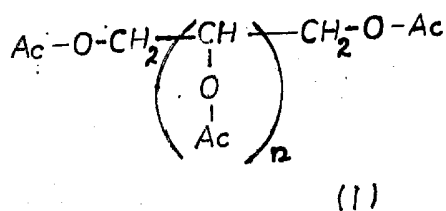
Terapeutické aplikace

Sloučeniny vzorce I až VI jsou určeny pro

ošetřování smíšených hypercholesterolemií a hepyrlipidemií, hyperagregace krevních destiček, stejně jako atherosklerózních účinků souvisejících s těmito chorobami. Sloučeniny se podávají orálně jednou nebo několikrát denně při dávkování 0,30 až 4 g na den podle závažnosti choroby a výsledků laboratorních zkoušek. Sloučeniny se podávají buď samotné, nebo s farmaceuticky vhodnými přísadami, například ve formě tvrdých, nebo měkkých kapslí, obyčejných nebo povlečených tablet, granulí nebo sirupů.

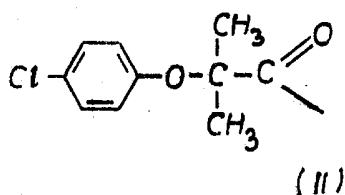
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby terapeuticky účinných smíšených esterů polyolů obecného vzorce I,

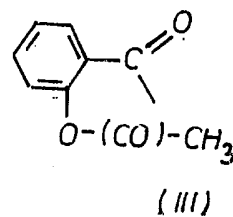


kde

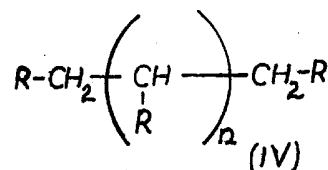
n znamená nulu nebo 1 alespoň jedna skupina Ac představuje 2-p-chlorfenoxi-2-methylpropionylový zbytek, tedy klofibrilový zbytek vzorce II



a alespoň jedna jiná skupina Ac představuje salicylový zbytek nebo 2-acetylsalicylový zbytek vzorce III,



vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IV,



kde

n má shora uvedený význam, přičemž když

n znamená 0, jeden ze symbolů R značí hydroxyskupinu a druhý symbol R značí atom halogenu, zvláště atom chloru a když n znamená 1, dva ze symbolů R značí hydroxyskupinu a zbývající symbol R znamená atom halogenu, zvláště atom chloru, nebo jeden ze symbolů R znamená hydroxyskupinu a dva další symboly R značí atom halogenu, zvláště atom chloru, v libovolném pořadí nechá reagovat s halogenidem kyseliny obecného vzorce X,



kde

hal značí atom halogenu, zvláště atom chloru,

Ac má shora uvedený význam, který je odlišný od symbolu Ac ve sloučenině obecného vzorce XII, nebo s kyselinou obecného vzorce XI,



kde

Ac má stejný význam jako ve sloučenině obecného vzorce X, a se solí obecného vzorce XII,

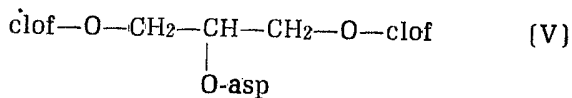


kde

Ac má shora uvedený význam, který je odlišný od významu symbolu Ac ve sloučenině obecného vzorce X nebo XI a

M znamená alkalický kov nebo ekvivalent kovu alkalické zeminy nebo silné dusíkaté organické báze, a dále se v získané sloučenině popřípadě nahradí 2-acetylsalicylový zbytek obecného vzorce III salicylovým zbytkem a salicylový zbytek obsažený v získané sloučenině se popřípadě acetyluje.

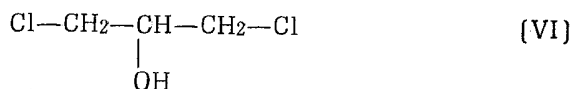
2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce V,



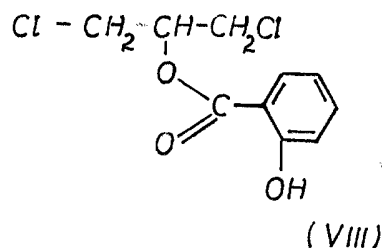
kde značí

cl of zbytek obecného vzorce IIa

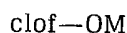
asp zbytek obecného vzorce III, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce VI



nechá nejprve reagovat s kyselinou salicylovou za vzniku sloučeniny vzorce VIII

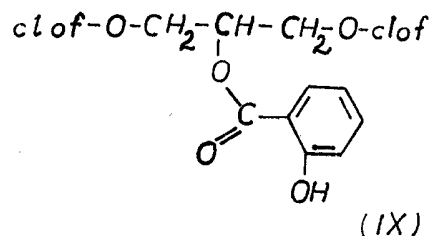


a potom se tato sloučenina nechá nejprve reagovat se solí kovu obecného vzorce



kde

cl of a M mají význam uvedený shora, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IX,



kde

cl of má význam uvedený shora, načež se ve sloučenině obecného vzorce IX fenolická hydroxylová skupina acetyluje.