

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68919

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 11.11.1968 (P. 132643)

Pierwszeństwo: 23.10.1968 Szwajcaria

Opublikowano: 15.07.1974

Kl. 12q,14/04

MKP C07c 59/26

CZYTELNIĄ

Urzędu Patentowego
Polskiej Republiki Ludowej

Twórca wynalazku: Rudolf G. Griot

Właściciel patentu: Sandoz AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych kwasów dwuchlorowcofenoksyoctowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych kwasów dwuchlorowcofenoksyoctowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, chloru, bromu lub jodu z tym ograniczeniem, że przynajmniej jeden z podstawników R_1 i R_2 posiada inne znaczenie niż atom wodoru i R_1 , R_2 , R_3 i R_4 nie mogą oznaczać jednocześnie atomów chloru, oraz w przypadku gdy R_3 i R_4 oznaczają jednocześnie atomy wodoru, wówczas R_1 i R_2 nie mogą jednocześnie oznaczać atomów chloru, lub ich soli.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 lub ich sole wytwarza się drogą zmydlenia estrów o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, a R_1 , R_2 , R_3 i R_4 posiadają wyżej podane znaczenie, po czym z otrzymanej soli uwalnia się kwas i otrzymane kwasy octowe ewentualnie przeprowadza się w sole.

Sposób według wynalazku można przeprowadzić następująco: związki o wzorze ogólnym 2 wprowadza się do mieszaniny wody i mieszającego się z wodą organicznego rozpuszczalnika, obojętnego w warunkach reakcji, na przykład metanolu, etanolu lub cyklicznego eteru, na przykład dioksanu lub czterowodorofuranu, tak otrzymaną mieszaninę zadaje się mocną nieorganiczną zasadą, zwłaszcza zasadą tworzącą z związkami o wzorze ogólnym 1 sole rozpuszczalne w wodzie, na przykład wodorotlenkiem sodowym lub wodorotlenkiem potasowym i następnie doprowadza do temperatury 10°C — 100°C,

2

zwłaszcza 80°C — 100°C. Z utworzonych w ten sposób soli można uwolnić związki o wzorze ogólnym 1, zadając je kwasami mineralnymi, na przykład kwasem solnym. Wytworzone w ten sposób związki o wzorze ogólnym 1 można wydzielić z mieszaniny reakcyjnej i następnie oczyścić w znany sposób oraz ewentualnie przeprowadzić w sole.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o ogólnym wzorze 2 wytwarza się następująco:

Estry kwasu α -chlorowcofenoksyoctowego o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_3 i R mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chloru lub bromu, poddaje się reakcji z fenolami o ogólnym wzorze 4, w którym R_2 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, w obecności środka wiążącego kwas, na przykład wodorotlenku sodowego, lub z fenolanami o ogólnym wzorze 4a, w którym R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a Me oznacza atom metalu alkalicznego, w rozpuszczalniku organicznym, obojętnym w warunkach reakcji, na przykład w dwumetyloacetamidzie, dwuetyloacetamidzie, dwumetyloformamidzie lub czterometylenomoczniku. Korzystnie rozpoczyna się reakcję w temperaturze pokojowej około 25°C i kończy w temperaturze około 80°C. Ani rozpuszczalnik, ani też temperatura nie posiadają dla tej reakcji istotnego znaczenia, z tym zastrzeżeniem, że nie przekracza się temperatury 80°C.

Związki o wzorze ogólnym 3, stosowane jako pro-

dukty wyjściowe do wytwarzania związku o wzorze ogólnym 2 można wytworzyć następująco:

Związki o wzorze ogólnym 5, w którym X i R posiadają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji albo z fenolami o wzorze ogólnym 6, w którym R₁ i R₃ posiadają wyżej podane znaczenie, w obecności środków wiążących kwas, na przykład wodorotlenku sodowego, albo z fenolanami o wzorze ogólnym 6a, w którym R₁ i R₃ posiadają wyżej podane znaczenie, a Me oznacza atom metalu alkalicznego, w organicznym rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji, na przykład w dwumetyloacetamidzie, dwumetyloacetamidzie, dwumetyloformamidzie lub czterometylenomoczniku. Reakcję rozpoczyna się korzystnie w temperaturze pokojowej, około 25°C i kończy w temperaturze około 80°C. Ani zastosowany rozpuszczalnik, ani też temperatura nie posiadają istotnego znaczenia dla przebiegu reakcji, jeżeli tylko nie przekroczy się temperatury 80°C.

Wytworzone w ten sposób związki o wzorze ogólnym 7, w którym R, R₁ i R₃ posiadają wyżej podane znaczenie, traktuje się następnie, korzystnie w organicznym rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji, na przykład w chlorowcowęglowodorze, takim jak dwuchlorometan, chloroform lub czterochlorek węgla, odpowiednim środkiem chłuwającym, na przykład N-bromomidem kwasu bursztynowego lub chlorkiem siarczyny. Tę reakcję chlorowcowania rozpoczyna się korzystnie w temperaturze pokojowej, około 25°C i kontynuuje przy wzrastającej temperaturze, a wreszcie w temperaturze wrzenia. Ani stosowany rozpuszczalnik, ani też temperatura nie posiadają istotnego znaczenia dla przebiegu reakcji.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorze ogólnym 4 są albo znane albo też można je wytworzyć znanym sposobem. Związki o wzorze ogólnym 4a można na przykład wytworzyć traktując związki o wzorze ogólnym 4 mocnym wodorotlenkiem metalu alkalicznego, na przykład wodorotlenkiem sodowym lub wodorotlenkiem potasowym, w roztworze wodnym lub wodorkiem sodowym w dwumetyloacetamidzie.

Związki o ogólnym wzorze 2, w którym obydwie grupy fenoksyloxy są identyczne (R₁ = R₂ i R₃ = R₄) otrzymuje się przez reakcję związków o ogólnym wzorze 8, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, ze związkami o wzorze ogólnym 6 w obecności środków wiążących kwas, na przykład wodorotlenku sodowego, albo ze związkami o ogólnym wzorze 6a w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, na przykład w dwumetyloacetamidzie, dwumetyloacetamidzie, dwumetyloformamidzie lub czterometylenomoczniku. Korzystnie stosuje się na 1 mol związków o ogólnym wzorze 8, 2 mole fenolu lub fenolanu o ogólnym wzorze 6 lub 6a. Reakcję rozpoczyna się korzystnie w temperaturze pokojowej i kończy w temperaturze około 80°C.

Związki o wzorze ogólnym 1 wytworzone sposobem według wynalazku odznaczają się korzystnymi właściwościami farmakodynamicznymi, zwłaszcza działaniem obniżającym poziom tłuszczów i cholesterolu we krwi. Działanie to ujawnia się wyraźnie, jeżeli związki o wzorze ogólnym 1 podaje

się szczurom, a następnie przez podanie soli sodowej heksobarbitalu wprowadza je w stan narkozy, pobiera z nich krew, ekstrahuje za pomocą izopropanolu z surowicy lub plazmy cholesterolu i ciała tłuszczowe i porównuje z poziomem cholesterolu i ciał tłuszczowych we krwi nie traktowanych zwierząt.

Dzienna dawka związków o wzorze ogólnym 1 powinna wynosić 50—2000 mg, przy czym korzystnie podaje się ją w kilku małych dawkach 12,5—500 mg 2—4 razy dziennie lub w postaci leku o przedłużonym działaniu. Związki o wzorze ogólnym 1 można podawać doustnie w postaci tabletek, proszków, granulatów, kapsulek, syropów i eliksirów. Kompozycje powinny zawierać poza odpowiednimi ilościami związków o wzorze ogólnym 1 organiczne lub nieorganiczne, farmakologicznie dopuszczalne środki pomocnicze ewentualnie środki do granulowania, środki wiążące, środki zwiększające poślizg, środki ułatwiające tworzenie zawiesin, środki zwilżające i środki konserwujące.

Jako środki pomocnicze do wytwarzania tabletek można stosować węglan wapniowy, węglan sodowy, cukier mleczny, talk, jako środki do granulowania skrobię i kwas alginowy, jako środki wiążące skrobię żelatynę i gumę arabską i jako środki zwiększające poślizg stearynian magnezowy, kwas stearynowy i talk. Tabletki mogą posiadać powłoczkę lub nie być powlekane, przy czym powłoczkę nakłada się w znany sposób, a celem jej jest przedłużenie czasu rozpadu, jak również adsorpcji w przewodzie pokarmowym i w ten sposób przedłużenie działania na pewien okres czasu. Jako środki do wytwarzania zawiesin dla ciekłych form leku stosuje się zwłaszcza metylocelulozę, tragant, alginian sodowy, jako środki zwilżające lecytynę, stearynian polioksymetylowy, monoolefinian polioksymetylenosorbitowy i jako środki konserwujące kwas p-hydroksybenzoowy. Kapsułki mogą zawierać związek czynny sam lub razem z obojętnym stałym rozcieńczalnikiem na przykład z węglanem wapniowym, fosforanem wapniowym i kaolinem.

Związki o wzorze ogólnym 1 można również przeprowadzać w sole. Do tego celu nadaje się zwłaszcza sól glinowa (zwłaszcza taka, w której 2 grupy hydroksylowe Al(OH)₂), podstawione są przez rodnik kwasowy), dalej sole metali alkalicznych, na przykład sól sodowa lub potasowa, sole metali ziem alkalicznych, na przykład sól magnezowa i wapniowa, sól amonowa, jak również sole z organicznymi zasadami, zawierającymi przynajmniej jeden atom azotu, na przykład pierwszorzędowe aminy, jak etanolamina, drugorzędowe aminy, jak dwuetanolamina lub trzeciorzędowe aminy, jak trójetanolamina. Z farmaceutycznego punktu widzenia korzystne są związki o wzorze ogólnym 1, w którym zwłaszcza R₁, lecz również i R₂ posiadają inne znaczenie, niż atom wodoru.

W przytoczonym poniżej przykładzie, który bliżej objaśnia sposób według wynalazku, nie ograniczając go jednak w żadnej mierze, temperatury są korygowane i podane w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Kwas bis-(p-jodofenoksy)-octowy
a) ester metylowy kwasu bis-(p-jodofenoksy)-octowego 94 g 56,7% zawiesiny wodorku sodowego w

oleju mineralnym przemywa się niskowrzącym eterem naftowym i następnie zawiesza w 1500 ml dwumetyloacetamidu. Do otrzymanej zawiesiny dodaje się w temperaturze 10–20° 330 g p-jodofenolu w 1000 ml dwumetyloacetamidu i mieszaninę, w której wytworzył się p-jodofenolan sodowy, miesza się w ciągu 2 godzin, następnie zadaje 107 g estru metylowego kwasu dwuchlorooctowego i mieszaninę tę miesza jeszcze w ciągu 5 godzin w temperaturze 80° i w ciągu 72 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę wprowadza się następnie do 2 litrów lodowatej wody i ekstrahuje 750 ml eteru izopropylowego. Fazę organiczną oddziela się, przemywa 1n wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i odparowuje, otrzymując jako pozostałość ester metylowy kwasu bis-(p-jodofenoksy)-octowego o temperaturze topnienia 105°C.

b) Kwas bis-(p-jodofenoksy)-octowy

Mieszaninę 30 g estru metylowego kwasu bis-(p-jodofenoksy)-octowego, 200 ml wody, 200 ml etanolu i 20 ml 10 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa się w ciągu 2 godzin do temperatury 90°C. Następnie oziębia się dodaje 1n kwas solny, przy czym wytrąca się kwas bis-(p-jodofenoksy)-octowy o temperaturze topnienia 180–185°.

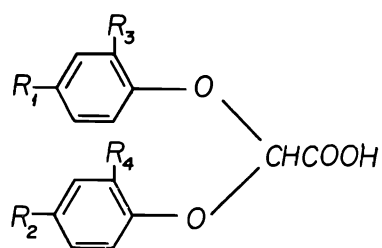
Analogicznie, stosując odpowiednie substancje wyjściowe otrzymuje się:

a) kwas bis-(p-bromofenoksy)-octowy o temperaturze topnienia 152–154°.

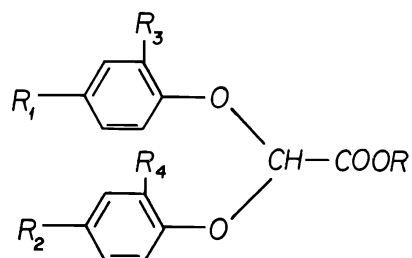
b) kwas α -(p-bromofenoksy)-2,4-dwuchlorofenoksyoctowy o temperaturze topnienia 180°.

Zastrzeżenia patentowe

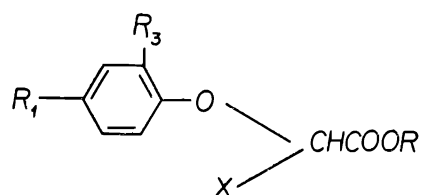
1. Sposób wytwarzania nowych kwasów dwuchlorofenoksyoctowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 , jednakowe lub różne, oznaczają atom wodoru, chloru, bromu lub jodu, z tym ograniczeniem, że przynajmniej jeden z podstawników R_1 i R_2 posiada znaczenie różne od atomu wodoru i R_1 , R_2 , R_3 i R_4 nie mogą oznaczać jednocześnie atomów chloru, i gdy R_3 i R_4 oznaczają jednocześnie atomy wodoru, wówczas R_1 i R_2 nie mogą oznaczać jednocześnie atomów chloru, **znamienny tym**, że zmydla się estry o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, a R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, z otrzymanej soli uwalnia kwas i otrzymane kwasy octowe ewentualnie przeprowadza w sole.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester o ogólnym wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane w 1 zastrz. zmydla się za pomocą mocnej zasady nieorganicznej w mieszaninie wody i organicznego rozpuszczalnika, mieszającego się z wodą i obojętnego w warunkach reakcji.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasu bis-(p-jodofenoksy)-octowego, zmydla się ester metylowy kwasu bis-(p-jodofenoksy)-octowego w obecności wody i etanolu za pomocą 10 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego.



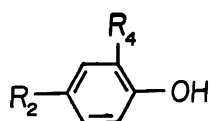
Wzór 1



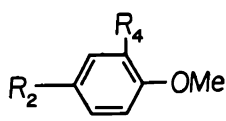
Wzór 2



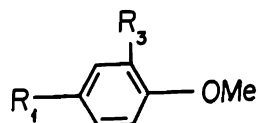
Wzór 3



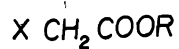
Wzór 4



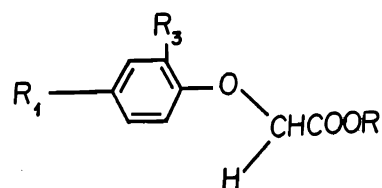
Wzór 4a



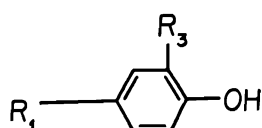
Wzór 6a



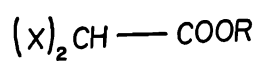
Wzór 5



Wzór 7



Wzór 6



Wzór 8