



(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146336 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

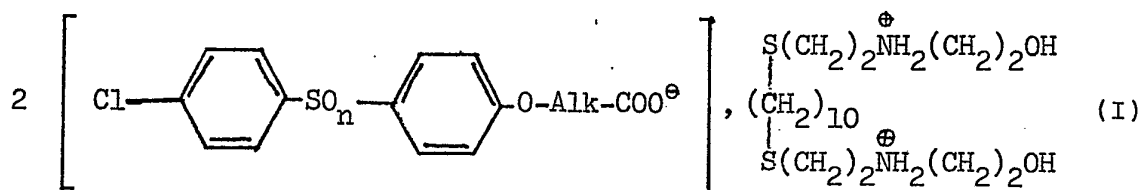
-
- (21) Patentansøgning nr.: 4370/75 (51) Int.Cl.³: C 07 C 147/06
C 07 C 147/14
C 07 C 149/24
C 07 C 149/40
- (22) Indleveringsdag: 29 sep 1975
- (41) Alm. tilgængelig: 31 mar 1976
- (44) Fremlagt: 12 sep 1983
- (86) International ansøgning nr.: –
- (30) Prioritet: 30 sep 1974 GB 42387/74 14 jan 1975 GB 1587/75 24 jan 1975 FR 7502307
- (71) Ansøger: *LABORATOIRE L. LAFON SOCIETE ANONYME; 94700 Maisons-Alfort, FR.
- (72) Opfinder: Victor *Lafon; FR, Louis *Lafon; FR.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af syreaditionssalte af svovlholdige diarylforbindelser

DK 146336 B

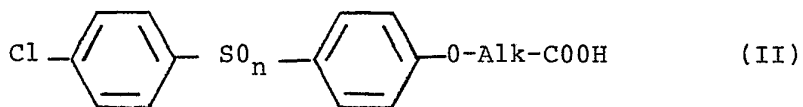
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte syreadditionssalte af svovlholdige diarylforbindelser, hvilke salte har den almene formel



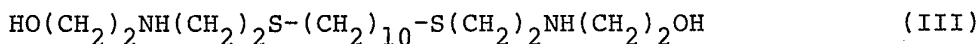
hvori n er 0, 1 eller 2, og Alk er $\text{CH}(\text{CH}_3)$ eller $\text{C}(\text{CH}_3)_2$. Disse syreadditionssalte har en nyttig hypolipidæmisk virkning.

Fra tysk offentliggørelsesskrift nr. 2 355 115 kendes beslægtede diarylforbindelser med nyttig hypolipidæmisk virkning. Denne nyttige virkning er imidlertid ikke så udpræget som virkningen af forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man omsætter en svovlholdig diarylcarboxylsyre med den almene formel



hvori n og Alk har de ovenfor angivne betydninger, med forbindelsen 6,17-dithia-3,20-diaza-1,22-docosandiol, som har formelen



En opløsning af den udvalgte forbindelse med formel II i varm ethanol udhældes i en varm opløsning af den halve molære mængde af forbindelsen med formel III i ethanol. Efter omrøring eller henstand afdampes opløsningsmidlet til opnåelse af saltet med formel I.

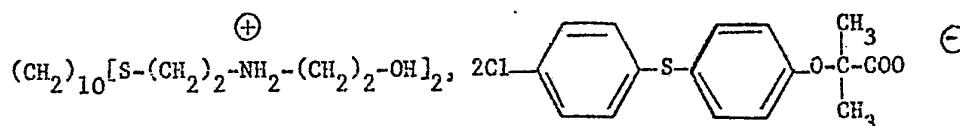
Fremstillingen af forbindelsen (III) er beskrevet i FR patentskrift nr. 2258846.

De omhandlede forbindelser kan formuleres til terapeutiske midler i kombination med en fysiologisk acceptabel excipiens.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere ved de følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

Di-p-(p-chlorphenylthio)-phenoxy-isobutyratet af 6,17-dithia-3,20-diaza-1,22-docosandiol

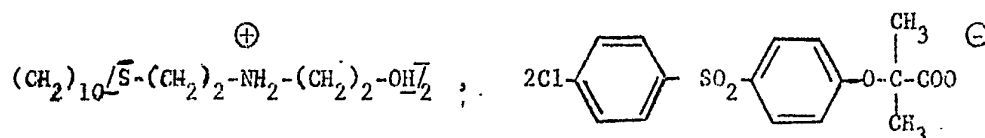


Kode nr. CRL 40.240.

I en varm opløsning af 3,8 g (0,01 mol) 6,17-dithia-3,20-diaza-1,22-docosandiol i 25 ml vandfri ethanol udhældes en varm opløsning af 6,45 g (0,02 mol) p-(p-chlorphenylthio)-phenoxy-isosmørsyre i 25 ml vandfri ethanol. Man omrører i 2 timer ved omgivelsestemperaturen, hvorpå man afdamper opløsningsmidlet under reduceret tryk. Efter at have udvasket remanensen med acetonitril opnår man 8,4 g af et svagt beigefarvet pulver, der er uopløseligt i vand, men opløseligt i alkohol.

Smp. (Köfler) = 75 °C.

Udbytte = 82 %.

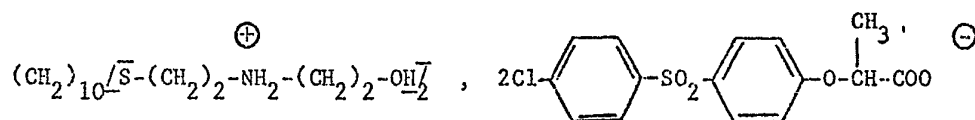
EKSEMPEL 2Di-p-(p-chlorphenylsulfonyl)-phenoxy-isobutyratet af 6,17-dithia-3,20-diaza-1,22-docosandiol

Kode nr. CRL 40.241.

I en varm opløsning af 3,54 g (0,0093 mol) 6,17-dithia-3,20-diaza-1,22-docosandiol i 25 ml vandfrit ethanol udhældes en varm opløsning af 6,6 g (0,0186 mol) p-(p-chlorphenylsulfonyl)-phenoxy-isosmørsyre i 25 ml vandfri ethanol. Man omrører i 2 timer ved omgivelsestemperaturen, hvorpå man afdamper opløsningsmidlet under reduceret tryk. Efter udvaskning med acetonitril opnår man 9,9 g af et svagt rosa pulver, der er uopløseligt i vand, men opløseligt i varm alkohol.

Smp. (Köfler) = 137° C.

Udbytte = 98 %.

EKSEMPEL 3Di-([±])-2-[p-(p-chlorphenylsulfonyl)-phenoxy]-propionatet af 6,17-dithia-3,20-diaza-1,22-dicosandiol

Kode nr. CRL 40.249.

I en varm opløsning af 2,84 g (0,0075 mol) 6,17-dithia-3,20-diaza-

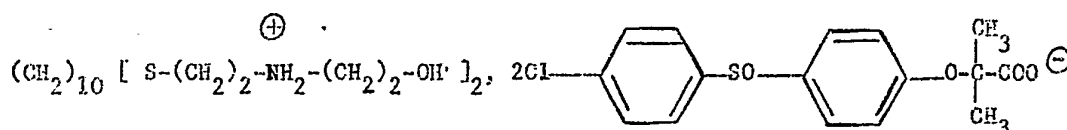
1,22-docosandiol i 20 ml vandfri ethanol udhældes en varm opløsning af 5,10 g (0,0150 mol) (\pm)-2-[p-(p-chlorphenylsulfonyl)-phenoxy]-propionsyre i 20 ml vandfri ethanol. Efter henstand i 15 minutter afdamper man opløsningsmidlet under reduceret tryk, og den krystallinske remanens udvaskes derpå med acetonitril, hvorved man opnår 7,8 g af et hvidt pulver, der er uopløseligt i vand og alkohol.

Smp.: (Köfler) = 149-150 °C

Udbytte = 98,3 %.

EKSEMPEL 4

Di-[4-(4-chlorphenylsulfinyl)-phenoxy-isobutyrat] af 6,17-dithia-3,20-diaza-1,22-docosandiol

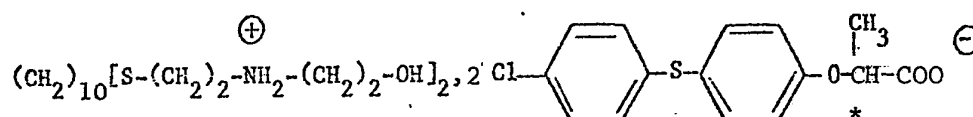


Kode nr. CRL 40.242.

I en varm opløsning af 3,8 g (0,01 mol) 6,17-dithia-3,20-diaza-1,22-docosandiol i 25 ml ethanol udhældes en varm opløsning af 6,77 g (0,02 mol) 4-(4-chlorphenylsulfinyl)-phenoxyisomørsyre i 25 ml ethanol. Man omrører i 30 minutter ved omgivelsestemperaturen, hvorpå opløsningsmidlet afdampes under reduceret tryk. Efter at have optaget remanensen i diisopropylether opnås 10,4 g af et hvidt vanduopløseligt pulver, der er opløseligt i alkohol.

Smp.: (Köfler): Cirka 85 °C

Udbytte: = 98,5 %

EKSEMPEL 5Di-p-(p-chlorphenylthio)-phenoxy-isobutyratet af 6,17-dithia-3,20-diaza-1,22-docosandiol

Kode nr. CRL 40.247.

I en varm opløsning af 2,84 g (0,0075 mol) 6,17-dithia-3,20-diaza-1,22-docosandiol i 20 ml vandfri ethanol udhældes en varm opløsning af 4,62 g (0,015 mol) (\pm)-2-[4-chlorphenylthio]-phenoxypropionsyre i 20 ml vandfri ethanol. Efter henstand i 15 minutter afdamper man opløsningsmidlet under reduceret tryk. Remanensen omkrystalliseres fra acetonitril under dannelse af 7,2 g af et hvidt vanduopløseligt pulver, der er opløseligt i alkohol.

Smp. (Köfler) = Cirka 70 °C

Udbytte = 96,5 %.

Biologiske undersøgelser

Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen har en uventet nyttig hypolipidæmisk virkning i sammenligning med de nært beslægtede diarylforbindelser, der kendes fra det ovennævnte tyske offentliggørelseskrift nr. 2 355 115. Denne overraskende virkningforbedring i forhold til den kendte teknik er eftervist ved nedenstående sammenligningsforsøg imellem forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen og forbindelser kendt fra det nævnte tyske offentliggørelsesskrift. Der er foretaget sammenligninger af lipid-variation og kolesterol-variation imellem forbindelserne fremstillet ifølge eksemplerne 1-5 og fem nært beslægtede kendte forbindelser.

Forbindelserne, der skulle afprøves, blev indgivet til schweiziske rotter, der hver vejede 200 g (10 rotter pr. gruppe), ved

oral intubation i en gummi arabicum-suspension (3%) 16 og 24 timer efter iværksættelse af faste. Kontrolldyrene modtog kun bærestoffet, der blev udtaget blodprøver fra retro orbital sinus, og disse blodprøver blev anbragt i tørre glas og centrifugeret 24 timer efter den første intubation. Den totale mængde serum-cholesterol blev doseret colorimetrisk ifølge metoden beskrevet af Watson, D. Clin. Chim. Acta 5, side 637-643 (1960), og den totale mængde serum-lipider blev bestemt med sulfophosphorvanillin ifølge Chabrol et al., Presse Med. Vol. 45, side 1713-1714 (1937).

De opnåede resultater fremgår af den efterfølgende tabel. Doseringen er 100 mg/kg. Lipid- og kolesterol-variationerne er angivet i procent beregnet på kontrolldyrene.

TABEL

Forbindelse	Dosis	Lipid variation	Cholesterol variation
Eksempel 1	100	-30	-25
Sml. A	100	-21	-25
Eksempel 2	100	-33	-27
Sml. B	100	-12	-12
Eksempel 3	100	-32	-28
Sml. C	100	-7	-10
Eksempel 4	100	-31	-25
Sml. D	100	-20	-23
Eksempel 5	100	-30	-27
Sml. E.	100	-8	-8

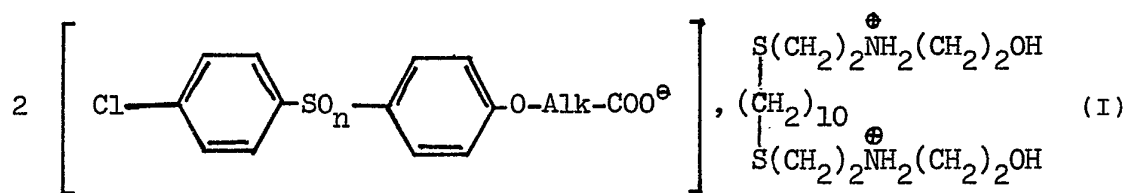
Sammenligningsforbindelser:

- A: 4-(4-chlorphenylthio)-phenoxyisomørsyre.
 B: 4-(4-chlorphenylsulfonyl)-phenoxyisomørsyre.
 C: (\pm)-2-[4-(4-chlorphenylsulfonyl)-phenoxy]-propionsyre.
 D: 4-(4-chlorphenylsulfonyl)-phenoxyisomørsyre.
 E: (\pm)-2-[4-chlorphenylthio)-phenoxy]-propionsyre.

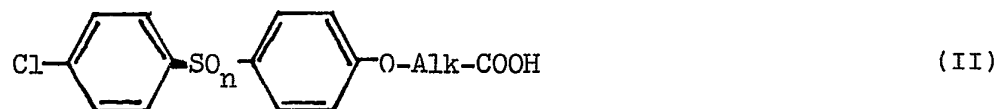
Saltene fremstillet ifølge opfindelsen er mere aktive som lipidreducerende midler end de tilsvarende syrer.

P a t e n t k r a v :

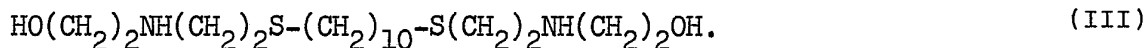
Analogifremgangsmåde til fremstilling af syreadditionssalte af svovlholdige diarylforbindelser, hvilke salte har den almene formel



hvori n er 0, 1 eller 2 og Alk er $\text{CH}(\text{CH}_3)$ eller $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, kendte tegn er ved, at man omsætter en svovlholdig diarylcarboxylsyre med den almene formel



hvori n og Alk har de ovenfor angivne betydninger, med forbindelsen 6,17-dithia-3,20-diaza-1,22-docosandiol med formlen

Fremdragne publikationer:

DE offentliggørelsesskrifter nr. 2136828, 2355115
DE fremlæggelsesskrift nr. 1668896.