

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

261049

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 69/33

(22) Přihlášeno 08 05 87
(21) PV 3307-87.Y

(14) Zveřejněno 15 06 88

(15) Vydáno 14 04 89

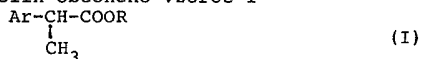
(75)

Autor vynálezu

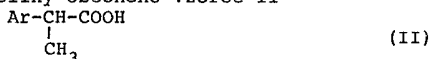
SVOBODA JIŘÍ ing. CSc., PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

(54) Estery monosacharidů arylpropionových kyselin

Estery monosacharidů 2-arylpropionových
kyselin obecného vzorce I



kde Ar značí 4-isobutylfenyl, 2-fluor-4-bifenyl, 6-methoxy-2-naftyl, R značí 1,2:3,4-di-O-isopropyliden-beta-D-galaktopyranos-6-yl nebo 1,2:4,5-di-O-isopropyliden-beta-D-fruktopyranos-3-yl mají protizánětlivé a analgetické účinky. Způsob jejich výroby spočívá v tom, že se na halogenid kyseliny obecného vzorce II



kde Ar má shora uvedený význam, působí di-O-isopropylidenmonosacharidem, například 1,2:3,4-di-O-isopropyliden-beta-D-galaktopyranosou nebo 1,2:4,5-di-O-isopropyliden-beta-D-fruktopyranosou při teplotě 0 až 40 °C v prostředí terciárního aminu, s výhodou pyridinu, triethylaminu, ethyldiisopropylaminu, popřípadě v přítomnosti katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu po dobu 1 až 24 hodin, načež se po zředění reakční směsi vodou isoluje po odpaření organického rozpouštědla racemická směs esterů monosacharidů obecného vzorce I.

Vynález se týká esterů monosacharidů 2-arylpropionových kyselin obecného vzorce I



kde Ar značí 4-isobutylfenyl, 2-fluor-4-bifenyl, 6-methoxy-2-naftyl, R značí 1,2:3,4-di-O-isopropyliden-beta-D-galaktopyranos-6-yl nebo 1,2:4,5-di-O-isopropyliden-beta-D-fruktopyranos-3-yl. Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu představují nové substance z řady esterů 2-arylpropionových kyselin, z nichž mnohé vykazují významné protizánětlivé účinky. NSR patentní spis Ger. Offen. 3 043 712 chrání ftalidylestery arylalkanových kyselin jako ftalidyl-2-/4-isobutylfenyl/propionát, ftalidyl-d-2-/6-methoxy-2-naftyl/propionát, ftalidyl-2-/3-benzoylphenyl/propionát a další. Tyto látky vykazují prokazatelně vyšší protizánětlivou a analgetickou účinnost než odpovídající matečné kyseliny, a to i v lékových formách. Ve švýcarských patentních spisech 579 051 a 594 625 jsou chráněny /2-pyridyl/-methyl-; /3-pyridyl/methyl-; /4-pyridyl/methyl-; 3-/4-pyridyl/propyl estery kyseliny o-/2,6-dichloranilino/fenylacetové a dalších příbuzných kyselin, které vedle protizánětlivých a analgetických účinků se osvědčily jako filtry proti nebezpečnému krátkovlnnému slunečnímu záření. Zvláště výrazná analgetická účinnost /Euro pat. spisy 166 135/ byla prokázána u 4-/2-hydroxy-2-propyl/-1-cyklohexen-1-yl/methylesteru kyseliny 2-/6-methoxy-2-naftyl/propionové, který mimoto vykazuje 3krát vyšší toleranci na gastrointestinální trakt. V belg. pat. spisech 887 460 jsou chráněny estery polyethylenglykolů s arylpropionovými kyselinami se srovnatelnou účinností matečných kyselin, ale s protražovanými účinky. Do stejné skupiny přísluší i 2,3,4,6-tetraacetyl-1-/2-4-isobutylfenyl/propionyl/-beta-D-glukopyranosa a 2,3,4,6-tetraacetyl-1-/2-/6-methoxy-2-naftyl/propionyl/-beta-D-glukopyranosa /Indian. J. Chem., Sect. B 25B, 337 /1986/. Z těchto důvodů jsou zařazovány do skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv /J. Pharm. Sci. 73, 579 /1984/. Rozšíření indikačního pole představuje použití při léčení akutního respiračního syndromu /Eur. Pat. 70, 717/.

Vynálezem jsou nové estery monosacharidů 2-arylpropionových kyselin obecného vzorce I,



kde Ar a R mají shora uvedený význam. Předmětem vynálezu je současně i způsob jejich výroby. Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se snadno dostupný halogenid kyseliny obecného vzorce II



kde Ar má shora uvedený význam, působí di-O-isopropylidenmonosacharidem, například 1,2:3,4-di-O-isopropyliden-beta-D-galaktopyranosou nebo 1,2:4,5-di-O-isopropyliden-beta-D-fruktopyranosou za míchání při teplotě 0 až 40 °C v prostředí terciárního aminu, s výhodou pyridinu, triethylaminu, ethyldiisopropylaminu, popřípadě za přítomnosti katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu po dobu 1 až 24 hodiny. Průběh reakce se sleduje pomocí tenkovrstvové chromatografie. Po ukončené reakci se reakční směs zředí vodou, promyje organickým rozpouštědlem jako chloroformem, dichlormethanem, 1,2-dichlorethanem, toluenem, a spojené organické podíly se promyjí vodou, zředěnou minerální kyselinou, s výhodou kyselinou sírovou, vysuší a odpaří. Získá se tak diastereomerní směs esteru obecného vzorce I.

Způsob podle vynálezu nevyžaduje nákladné provozní zařízení, pracuje s levnými a dostupnými činidly a lze jej bez obtíží provádět ve velkých násadách.

Vynález a jeho účinky jsou demonstrovány na několika případech provedení, které jsou

pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

P ř í k l a d 1

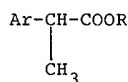
Směs 8,25 g 2-/4-isobutylfenyl/propionové kyseliny obecného vzorce II, kde Ar značí 4-isobutylfenyl, 10,25 g oxalylchloridu a 60 ml toluenu byla zahřívána 1 h k varu, odpařena k suchu a zbytek byl zředěn 50 ml suchého dichlormethanu. Roztok byl ochlazen na 0 °C a za míchání bylo přidáno 5,05 g triethanolaminu a 0,1 g dimethylaminopyridinu. Během 1 h pak byl přikapán roztok 10,2 g 1,2:3,4-di-O-isopropyliden-beta-D-galaktopyranosy v 30 ml dichlormethanu. Po 3 h při 20 °C byla reakční směs zředěna 100 ml vody, organická vrstva byla oddělena, promyta vodou, 5% kyselinou sírovou, vodou a vysušena bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla bylo získáno 15,3 g /88%/ esteru obecného vzorce I, kde Ar má shora uvedený význam a R značí 1,2:3,4-di-O-isopropyliden-beta-D-galaktopyranos-6-ylový zbytek, jako netěkavý viskózní olej.

P ř í k l a d 2

Stejným způsobem jako v příkladu 1 byl z 6,1 g kyseliny obecného vzorce II, kde Ar značí 2-fluor-4-bifenylyl, 8 g oxalylchloridu v 50 ml toluenu připraven odpovídající chlorid kyseliny obecného vzorce II, kde Ar má shora uvedený význam. Roztok chloridu v 30 ml 1,2-dichlorethanu byl za míchání během 30 minut přikapán při 10 °C k roztoku 6,5 g 1,2:4,5-di-O-isopropyliden-beta-D-fruktopyranosy, 2,0 g pyridinu v 50 ml 1,2-dichlorethanu. Po 24 h míchání při 20 °C byla reakční směs zpracována stejným způsobem jako v příkladu 1. Bylo získáno 11,8 g /97%/ esteru obecného vzorce I, kde Ar má shora uvedený význam a R značí 1,2:4,5-di-O-isopropyliden-beta-D-fruktopyranos-3-ylový zbytek, t.t. 100 až 115 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

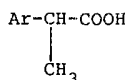
1. Estery monosacharidů 2-arylpropionových kyselin obecného vzorce I,



/I/

kde Ar značí 4-isobutylfenyl, 2-fluor-4-bifenylyl, 6-methoxy-2-naftyl, R značí 1,2:3,4-di-O-isopropyliden-beta-D-galaktopyranos-6-yl nebo 1,2:4,5-di-O-isopropyliden-beta-D-fruktopyranos-3-yl.

2. Způsob výroby esterů monosacharidů 2-arylpropionových kyselin podle bodu 1 vyznačený tím, že se na halogenid kyseliny obecného vzorce II



/II/

kde Ar má shora uvedený význam, působí di-O-isopropylidenmonosacharidem, například 1,2:3,4-di-O-isopropyliden-beta-D-galaktopyranosou nebo 1,2:4,5-di-O-isopropyliden-beta-D-fruktopyranosou při teplotě 0 až 40 °C v prostředí terciárního aminu, s výhodou pyridinu, triethylaminu, ethyldiisopropylaminu, popřípadě v přítomnosti katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu po dobu 1 až 24 h, načež se po zředění reakční směsi vodou isoluje po odpaření organického rozpouštědla racemická směs esterů monosacharidů obecného vzorce I.