



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

258295

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 307/16

(22) Přihlášeno 26 02 87

(21) PV 1301-87.C

(40) Zveřejněno 12 11 87

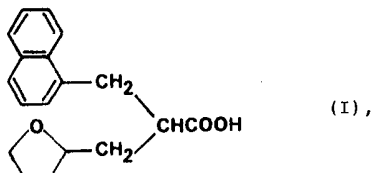
(45) Vydáno 14 04 89

(75)
Autor vynálezu

VALENTA VLADIMÍR ing. CSc., MILLER VLADIMÍR RNDr., CSc.,
PROTIVA MIROSLAV ing. dr. DrSc., ZELENKA ANTONÍN RNDr.,
ZOULA VÁCLAV, PRAHA

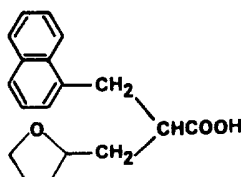
(54) Způsob přípravy kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové

Řešení spadá do oboru syntézy léčiv.
Jeho předmětem je způsob přípravy kyseliny
2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propio-
nové vzorce I



která je meziproduktem výroby léčiv, zvláště látek s cerebrálně vasodilatační aktivitou. Způsob přípravy látky vzorce I podle řešení spočívá v termické dekarboxylaci krystalické kyseliny 1-(tetrahydro-2-furyl)-3-(1-naftyl)propan-2,2-dikarboxylové postupným zahříváním na 140 až 160 °C. Získaná prakticky čistá směs racematů A a B kyseliny I se buď použije k další práci jako taková nebo se dále přečistí převedením na vodný roztok draselné soli, zpětným uvolněním kyseliny pomocí zředěné minerální kyseliny, extrakcí éterem a krystalizací odparku, což vede k téměř čistému a krystalickému racemátu B kyseliny vzorce I. Přečištění je možno provést také neutralizací surové kyseliny vzorce I suspenzí hydroxidu vápenatého ve vodě, odsátím nerozpustné vápenaté soli kyseliny vzorce I, promytím vodou a zpětným uvolněním volné kyseliny vzorce I okyselením zředěnou kyselinou chlorovodíkovou.

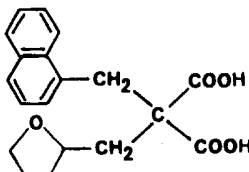
Vynález se týká způsobu přípravy kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové vzorce I



(I).

Látka vzorce I je meziproduktem výroby léčiv, zvláště látek s vasodilatační, spasmolytickou a lokálně anestetickou účinností. Představitelem této skupiny léčiv je preparát naftydrofuryl, tj. 2-diethylaminoethyl ester kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové, užívaný ve formě hydrogenoxalátu jako cerebrální vasodilatans v gerontologii, zvláště gerontopsychiatrii.

Příprava látky vzorce I ve formě stereoisomerní směsi byla popsána termickou dekarboxylací surové, olejovité kyseliny 1-(tetrahydro-2-furyl)-3-(1-naftyl)propan-2,2-dikarboxylové vzorce II



(II),

(Mndžojan A. L., Baladajan C. E.: Armjan. Chim. Žurnal 22, 677, 1969). Dále byla popsána příprava látky vzorce I (rovněž ve formě stereoisomerní směsi) současným zmýdelněním a dekarboxylací dietylésteru kyseliny vzorce II varem s 1,1-násobným přebytkem hydroxidu draselného v benzylnalkoholu (Szarvasi E. et al.: Bull. Soc. Chim. Fr. 1963, 1 181; Belg. pat. 613 547). Těmito postupy získaná kyselina vzorce I je použitelná pro další zpracování jedině po přečištění velmi náročnou destilací, je uváděna t.v. 212 až 214 °C/133 Pa.

Tato teplota je velmi blízká teplotě rozkladu kyseliny vzorce I, který nastává při 220 až 230 °C. Z hlediska přípravy větších kvant kyseliny vzorce I tímto způsobem se postup jeví technologicky jako velmi obtížný. Konečně jeden homogenní racemát kyseliny vzorce I (označovaný jako racemát B) byl získán v krystalické formě (t.t. 90 °C) separací stereoisomerní směsi 2-diethylaminoethyl esterů kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové buď preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií nebo frakcionovanou krystalizací solí (oxalátu, nitrátu, citrátu nebo metansulfonátu) a následujícím zmýdelněním převažujícího racemátu B vodně-metanolickým roztokem hydroxidu sodného (Evr. pat. přihl. 69 013).

Tento poslední způsob je z hlediska preparativního bez významu. Nevýhodou prvních dvou postupů je tedy kromě nutnosti destilace produktu též nutnost destilace výchozího esteru vzorce II a konečně též destilace látek z takto získané kyseliny vzorce I připravených. Všechny tyto destilace jsou pro relativně velkou molekulu látek této řady velmi náročné technologicky a vyžadují vysokých teplot a vysokého vakua.

Nyní bylo zjištěno, že použije-li se jako výchozí látky v literatuře dosud nepopsané krystalické kyseliny vzorce II, získá se termickou dekarboxylací stereoisomerní směs kyselin vzorce I takové čistoty, že pro její další zpracování není destilace zapotřebí. Příprava krystalické kyseliny vzorce II je popsána v příkladu a je předmětem čs. A.O. 258 294. Kromě toho takto získaná kyselina vzorce I poskytuje jednoduchými operacemi další látky (metylester, 2-diethylaminoethyl ester), které rovněž není nutno destilovat. Další významnou skutečností je, že kyselina vzorce I je tak čistá, že po jednoduchém přečištění převedením do vodného roztoku draselné soli a zpětným uvolněním kyselinou při delším stání krystaluje a poskytuje téměř čistý racemát B (t.t. 84 až 87 °C). Předmětem tohoto vynálezu je tedy termická dekarboxylace krystalické kyseliny vzorce II a způsob přečištění získané kyseliny vzorce I, který vede ke krystalizaci racemátu B této kyseliny.

Dále uvedený příklad je pouze ilustrací možností vynálezu a není jeho účelem všechny možnosti vynálezu vyčerpávajícím způsobem popisovat.

P ř í k l a d

Krystalická 1-(tetrahydro-2-furyl)-3-(1-naftyl)propan-2,2-dikarboxylová kyselina (60,4 g) se zahřívá po dobu 1 h na teplotu 140 °C a další 1 h na 160 °C. Dekarboxylace se projevuje unikáním kyslíčnicku uhličitého a při 160 °C je skončena. Voskovitý zbytek (50,2 g, 96 %) je velmi čistá směs obou racemátů žádané kyseliny vzorce I, která podle vysokotlaké kapalinové chromatografie obsahuje 38 % racemátu A a 62 % racemátu B. V této formě je použitelná k dalšímu zpracování, tj. např. k transformaci na metylester nebo 2-diethylaminoetylester.

Za účelem dalšího přečištění se 12,0 g této stereoisomerní směsi kyselin vzorce I rozpustí ve 450 ml toluenu, z tohoto roztoku se kyselina vzorce I extrahuje třikrát 100 ml 10% vodného roztoku uhličitanu draselného, spojené vodné roztoky se okyselí za míchání 60 ml 6M-HCl (konečné pH 1) a produkt se extrahuje chloroformem. Odpařením rozpouštědla získaný zbytek krystaluje po delším stání při teplotě -10 °C. Směs krystalů a oleje se rozmíchá ve směsi benzenu a hexanu a odsaje. Krystalizací z uvedené směsi se získá krystalický racemát B kyseliny vzorce I, t.t. 84 až 87 °C. Podle vysokotlaké kapalinové chromatografie obsahuje tato látka 10 % racemátu A a 90 % racemátu B.

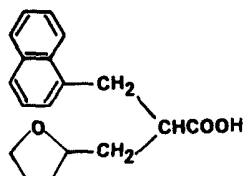
Neutralizací stereoisomerní směsi kyselin vzorce I suspenzí hydroxidu vápenatého ve vodě se vyloučí pevná vápenatá sůl kyseliny vzorce I, která je prakticky nerozpustná ve vodě a která taje při 190 až 220 °C za rozkladu. Rozkladem odsáté a vodou promyté vápenaté soli zředěnou kyselinou solnou a extrakcí chloroformem se získá dále přečištěná stereoisomerní směs kyselin vzorce I.

Výchozí, v literatuře dosud nepopsaná krystalická kyselina 1-(tetrahydro-2-furyl)-3-(1-naftyl)propan-2,2-dikarboxylová vzorce (II) se získá např. tímto postupem:

Směs 22,0 g diylesteru kyseliny 1-(tetrahydro-2-furyl)-3-(1-naftyl)propan-2,2-dikarboxylové (Szarvasi E., Neuvy L.: Bull. Soc. Chim. Fr. 1962, 1 343; Belg. pat. 613 547), 80 ml etanolu, 40 g 85% hydroxidu draselného a 40 ml vody se míchá a vaří 3 h pod zpětným chladičem. Etanol se odpaří, zbytek se zředí 120 ml vody a vzniklý roztok se promyje éterem. Potom se zneutralizuje 5M-HCl na pH 1, zfiltruje se s aktivním uhlím a filtrát se okyselí 5M-HCl na pH 1. Polopevný produkt se izoluje extrakcí 50 ml benzenu a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 11,7 g (63 %) surové krystalické kyseliny vzorce II, která po rekrystalizaci ze směsi acetonu a hexanu taje při 142 až 143 °C.

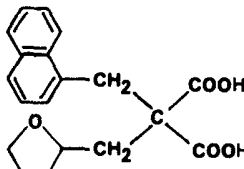
P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové vzorce I



(I)

termickou dekarboxylací kyseliny 1-(tetrahydro-2-furyl)-3-(1-naftyl)propan-2,2-dikarboxylové vzorce II



(II)

vyznačující se tím, že jako výchozí látka se použije krystalická kyselina vzorce II a dekarboxylace se provede postupně v jednohodinových intervalech zahříváním na 140 °C a potom 160 °C, a získaná směs racemických kyselin vzorce I se popřípadě ještě dále přečistí.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se primární produkt rozpustí v toluenu, odtud se kyselina vzorce I extrahuje vodným roztokem uhličitanu draselného, vodný roztok se okyslí, přečištěná kyselina vzorce I se extrahuje chloroformem a po odpaření chloroformu se získaný zbytek rozdělí krystalizací při -10 °C a potom ze směsi benzenu a hexanu na převážející krystalický racemát B a na olejovitou směs racemátů A a B.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se primární produkt neutralizuje suspenzí hydroxidu vápenatého ve vodě, vyloučená nerozpustná vápenatá sůl kyseliny vzorce I se odsaje a promyje vodou, potom se rozloží zředěnou kyselinou solnou a přečištěná kyselina vzorce I se isoluje extrakcí chloroformem.