



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

215499
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 20 03 81
(21) (PV 2054-81)

(40) Zveřejněno 30 10 81

(45) Vydáno 01 01 85

(51) Int. Cl.³
C 07 C 59/205
C 07 C 59/205,
59/21
A 61 K 31/19

(75)

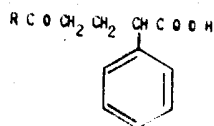
Autor vynálezu

FIŠNEROVÁ LUDMILA ing. CSc., GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc.,
NĚMEČEK OLDŘICH dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Deriváty 2-fenyl-5-oxopentanových kyselin a způsob jejich výroby

Předmětem vynálezu jsou deriváty 2-fenyl-5-oxopentanových kyselin a způsob jejich přípravy. Látky se připravují alkylací sodné soli fenylmalonanu etylnatého beta-chlórketony, alkalickou hydrolýzou surového 2,2-disubstituovaného malonanu etylnatého a dekarboxylací vzniklé surové dikarboxylové kyseliny za zvýšené teploty. U látek byla testována protizánětlivá účinnost a ve srovnávacích testech s preparátem Brufenem vykazaly některé z látek v kaolinovém i adjuvantním modelu experimentálního zánětu významnou účinnost.

Vynález se týká derivátů 2-fenyl-5-oxopentano-
vých kyselin obecného vzorce I

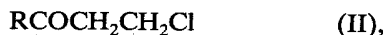


ve kterém

R značí skupinu terc.butylovou nebo fenylovou, substituovanou v poloze 4 n-propoxy-, n-butoxy- nebo metoxy- skupinou, atomem chlóru, fluóru, nebo značí skupinu 2-(6-metoxy)naftyl-ovou.

Látky obecného vzorce I, které jsou nové, byly testovány na protizánětlivou účinnost ve srovnávacích testech se známým preparátem Brufenem a u některých byla zjištěna významná účinnost. Hodnocení bylo provedeno na kryších po podání dávek 25 a 100 mg/kg ve dvou modelech experimentálního zánětu (kaolinový a adjuvantní edém). Statisticky významná protizánětlivá účinnost byla nalezena u kyseliny 2-fenyl-5-oxo-6,6-dimethylheptanové, 2-fenyl-5-oxo-5-(4-isopropoxy)fenylpentanové a 2-fenyl-5-oxo-5-(4-chlór)fenylpentanové. První z těchto tří kyselin tlumí kaolinový edém v obou dávkách, druhá inhibuje oba modelové typy zánětu v dávce 100 mg/kg a třetí tlumí adjuvantní edém v dávce 25 mg/kg. Akutní orální toxicita u myši vyjádřená jako LD₅₀ u všech testovaných látek je vyšší než 1 g/kg.

Vynález se týká také způsobu výroby těchto derivátů. Podle vynálezu se nové deriváty 2-fenyl-5-oxopentano-
vých kyselin obecného vzorce I připravují tak, že beta-chlórketon obecného vzorce II



ve kterém

R značí totéž co ve vzorci I, reaguje se sodnou solí fenylmalonanu etylnatého za vzniku 2,2-disubstituovaného malonanu etylnatého, který se v surovém stavu hydrolyzuje a dekarboxyluje na žádanou kyselinu vzorce I.

Alkylace fenylmalonanu etylnatého se provádí tak, že se z fenylmalonanu etylnatého metoxidem sodným v prostředí metanolu připraví sodná sůl, která po oddestilování metanolu reaguje při 100 °C v prostředí dimetylformamidu s příslušným beta-chlórketonem. Získaný meziprodukt se v surovém stavu podrobí alkalické hydrolyze a 2,2-disubstituovaná malonová kyselina se po uvolnění ze sodné soli okyselením minerální kyselinou extrahuje do etheru. Surová dikarboxylová kyselina se dekarboxyluje na žádanou kyselinu zahřátím na 130 až 140 °C.

Beta-chlórketony obecného vzorce II jsou většinou známy nebo je lze snadno připravit známými postupy. (J. Colonge: Bull. Soc. Chim. Fr. (5)3, 2116 (1936), E. Profft a spol.: J. Prakt. Chem., 273, 57 (1955), R. E. Lutz a spol.: J. Org. Chem., 12, 96 (1947).

Podrobnosti způsobu provedení jsou uvedeny v následujících příkladech provedení.

Příklad 1

Alkylace

0,87 g sodíku se rozpustí ve 20 ml metanolu a k takto připravenému roztoku metoxidu sodného se přidá 8,9 g fenylmalonanu etylnatého. Alkohol se oddestiluje za sníženého tlaku k suchu, k odparce se přidá 76 ml dimetylformamidu a 5,65 g 3-oxo-4,4-dimethylpentylchloridu. Směs se udržuje 8 h při 100 °C a 16 h při teplotě místnosti. Po oddestilování dimetylformamidu za sníženého tlaku téměř k suchu se směs zředí vodou a extrahuje etherem. Spojené etherické podíly se promyjí vodou, vysuší a ether se oddestiluje k suchu. Získá se 11 g meziproduktu, který se bez dalšího čištění použije k hydrolyze a dekarboxylaci.

Hydrolyza a dekarboxylace

Směs 11 g surového meziproduktu získaného popsáním způsobem, 25 ml etanolu, 2,5 ml vody a 5,2 g hydroxidu draselného se zahřívá 1 h k varu a ponechá 16 h za teploty místnosti. Alkohol se oddestiluje za sníženého tlaku, zbytek se zředí vodou a extrahuje etherem. Vodná vrstva se okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje se etherem, spojené etherické podíly se promyjí vodou a vysuší. Po oddestilování etheru se zbytek zahřívá 1,5 h na 130 až 140 °C, až ustane vývoj kyslíčnicku uhličitého a surový produkt se překrystaluje z n-hexanu. Získají se 4,4 g 2-fenyl-5-oxo-6,6-dimethylheptanové kyseliny. t. t. 86 až 87 °C.

Stejným způsobem jako v příkladu 1, se připraví kyseliny

2-fenyl-5-oxo-5-(4-n-propoxy)fenylpentanová, t. t. 113 až 115 °C a 2-fenyl-5-oxo-5-(4-n-butoxy)-fenylpentanová, t. t. 130 až 132 °C.

Pro obě kyseliny je rozpouštědlem cyklohexan.

Příklad 2

Z 1,06 g sodíku, 10,6 g fenylmalonanu etylnatého a 9,2 g 4-chlór-beta-chlórpropiofenonu se stejným způsobem, jak bylo popsáno v příkladu 1, připraví 16 g surového meziproduktu, který poskytne stejně provedenou hydrolyzou a dekarboxylací 10 g surové kyseliny. Surový reakční produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu a odparek získaný zahuštěním chloroformových eluátů se překrystaluje z nitrometanu. Získají se 3 g 2-fenyl-5-oxo-5-(4-chlór)fenylpentanové kyseliny, t. t. 126 až 128 °C.

Stejným způsobem, jak je popsáno v příkladu 2, se připraví kyseliny

2-fenyl-5-oxo-5-(4-metoxy)fenylpentanová, t. t. 148 až 150 °C (etanol : voda),

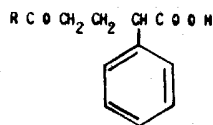
2-fenyl-5-oxo-5-(4-fluor)fenylpentanová, t. t. 133 až 134 °C (toluen : hexan) a

2-fenyl-5-oxo-5-[2-(6-metoxy)naftyl]pentanová, t. t. 196 až 198 °C (nitrometan).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

215499

1. Deriváty 2-fenyl-5-oxopentanolových kyselin obecného vzorce I



ve kterém

R značí skupinu terc.butylovou nebo fenylovou, substituovanou v poloze 4 n-propoxy-, n-butoxy- nebo metoxyskupinou, atomem chlóru, fluóru, nebo značí skupinu 2-(6-metoxynaftyl)ovou.

2. Způsob výroby 2-fenyl-5-oxopentanolových kyselin obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se beta-chlórketon obecného vzorce II



ve kterém

R značí totéž co ve vzorci I, nechá reagovat se solí fenylmalonanu etylnatého s alkalickým kovem, s výhodou solí sodnou, načež se vzniklý 2,2-disubstituovaný malonan etylnatý hydrolyzuje a dekarboxyluje.