



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241104

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 57/30//
A 61 K 31/19

(22) Přihlášeno 29 04 82
(21) PV 3100-82
(32) (31)(33) Právo přednosti od 30 04 81
(259119) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 16 07 85

(45) Vydáno 15 12 87

(72) Autor vynálezu

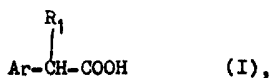
SCHLOEMER GEORGE CHARLES, LYONS (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu

SYNTEX PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL LIMITED, HAMILTON (Sp. st. a)

(54) Způsob výroby α -arylalkanové kyseliny

Způsob výroby alfa-arylalkanové kyseliny obecného vzorce I



v němž Ar znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, popřípadě substituovanou 1 nebo 2 C_1 až C_6 - alkyly, 1 nebo 2

C_1 až C_4 - alkoxy skupinami nebo 1 nebo

2 fenoxyskupinami, a

R_1 znamená C_1 až C_{14} - alkylovou skupinu, nebo jejího esteru nebo farmaceuticky přijatelné soli, při němž se odpovídající ketal přesmykuje v přítomnosti protického nebo dipolárního aprotického rozpouštědla za vzniku alfa-arylalkanové kyseliny nebo jejího esteru a vzniklý ester se popřípadě současně nebo následovně hydrolyzuje na odpovídající alfa-arylalkanovou kyselinu, která se popřípadě převede na farmaceuticky přijatelnou sůl, spočívá v tom, že se přesmykování provádí v nepřítomnosti vody, popřípadě za kyselých podmínek.

Uvedené kyseliny jsou použitelné jako léčiva s protizánětlivým, analgetickým a antipyretickým účinkem.

Vynález se týká způsobu výroby alfa-arylalkanových kyselin.

Byly popsány a vyvinuty četné alfa-arylalkanové kyseliny (tj. 2-arylalkanové kyseliny). Bylo zjištěno, že jsou užitečné jako farmaceutická činidla s protizánětlivou, analgetickou a antipyretickou účinností. Například US patent č. 3 385 386 popisuje jisté 2-fenylpropionové kyseliny, které jsou užitečné svojí protizánětlivou účinností. Ze sloučenin, které jsou v uvedeném patentu popsány, je zvláště cenná 2-(4-isobutylfenyl)-propionová kyselina, která je známa jako ibuprofen. V US patentu č. 3 600 437 jsou popsány 2-(3-fenoxyfenyl)- a 2-(3-fenyltiofenyl)alkanové kyseliny a podobné sloučeniny. V uvedeném patentu je zvláště cennou sloučeninou 2-(3-fenoxyfenyl)propionová kyselina, která je známa jako fenoprofen. V US patentu č. 3 624 142 jsou popsány bifenylyl(substituovaný fluorem)alkanové kyseliny, mezi nimi 2-(4'-fluor-4-bifenylyl)propionová kyselina.

V US patentu č. 3 755 427 jsou popsány další atomem fluoru substituované bifenylylpropionové kyseliny, z nichž je 2-(2-fluor-4-bifenylyl)propionová kyselina známa jako flurbiprofen. V US patentu č. 3 904 682 je popsána 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionová kyselina, která je známa jako naproxen a která má silnou protizánětlivou účinnost.

Podobné sloučeniny jsou popsány v belgickém patentu č. 747 812 US patent č. 3 912 748 popisuje 5- a 6-benzoxazoylalkanové kyseliny, které mají protizánětlivou, antipyretickou a analgetickou účinnost. Z těchto sloučenin je pozoruhodná 2-(4-chlorfenyl-5-benzoxazoyl)-propionová kyselina, která je známa jako benoxaprofen. Z uvedeného je vidět, že je známo velké množství užitečných alfa-arylalkanových kyselin.

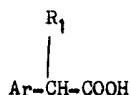
Příklady jiných známých užitečných alfa-aryl-alkanových kyselin jsou: 6-chlor-alfa-metyl-9H-karbazol-2-octová kyselina (carprofen), alfa-metyl-9H-fluoren-2-octová kyselina (cicloprofen), 3-chlor-alfa-metyl-4-(2-tienylkarbonyl)benzenoctová kyselina (cliprofen), alfa-metyl-3-fenyl-7-benzofuranoctová kyselina (furaprofen), 4-(1,3-dihydro-1-oxo-2H-isoindol-2-yl)benzenoctová kyselina (indoprofen), 3-benzoyl-alfa-metylbenzenoctová kyselina (ketoprofen), 3-chlor-4-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)benzenoctová kyselina (pirprofen), alfa-metyl-4-(2-tienylkarbonyl)benzenoctová kyselina (suprofen) a podobné sloučeniny.

Jsou také popsány četné postupy výroby takových alfa-arylalkanových kyselin. Tyto postupy jsou popsány ve shora uvedených patentech, v jiných patentech a také v nepatentové literatuře. Například v US patentu č. 4 135 051 je popsán způsob výroby esterových prekursorů mnoha užitečných alfa-arylalkanových kyselin, při kterém se jako reakční složky používají thalické soli. Nevýhodou takových postupů je to, že použitelné thalické soli jsou jedovaté chemikálie, které musí být z konečného produktu odstraněny. V US patentu č. 3 975 431 je popsána výroba alfa-arylalkanových kyselin z glycidonitrilů přes enolacyláty. US patenty č. 3 658 863, 3 663 584, 3 658 858, 3 694 476 a 3 959 364 popisují různé způsoby výroby arylalkanových kyselin. V GB patentové publikaci č. 2 042 543, je popsán způsob výroby esterového prekursoru arylalkanových kyselin z alfa-halogenalkyl-arylketonů, při němž se pro katalyticky indukovaný přesmyk v kyselém alkoholickém prostředí používá kovový katalyzátor.

Katalyzátorem jsou stříbrné soli s organickým a/nebo anorganickým aniontem. Nevýhodou takového způsobu výroby jsou vysoké ceny používaných kovových katalyzátorů, zvláště stříbrných katalyzátorů, v průmyslovém použití. Existuje tedy potřeba jednoduchého, ekonomického způsobu výroby alfa-arylalkanových kyselin popsáných typů.

Uvedené nedostatky jsou z převážné části odstraněny u způsobu výroby alfa-arylalkanových kyselin podle vynálezu.

Předmětem vynálezu je způsob výroby alfa-arylalkanových kyselin obecného vzorce I

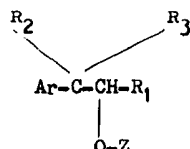


(I),

v němž Ar znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma alkyly s 1 až 6 atomy uhlíku, jednou nebo dvěma alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku nebo jednou nebo dvěma fenoxyskupinami, a

R_1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

Předmětem vynálezu je rovněž způsob výroby esterů a farmaceuticky přijatelných solí alfa-arylalkanových kyselin shora uvedeného obecného vzorce I. Při tomto postupu se ketal obecného vzorce II



(II),

v němž Ar a R_1 mají shora uvedený význam, R_2 a R_3 znamenají nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a zbytek O-Z znamená aniont organické sulfonové kyseliny, přesmykuje v přítomnosti protického nebo dipolárního aprotického rozpouštědla za vzniku alfa-arylalkanové kyseliny nebo jejího esteru a vzniklý ester se popřípadě současně nebo následovně hydrolýzuje na odpovídající alfa-arylalkanovou kyselinu, která se popřípadě převede na farmaceuticky přijatelnou sůl.

Podstata vynálezu je v tom, že se přesmykování provádí v nepřítomnosti vody, popřípadě za kyselých podmínek.

Jako organické sulfonové kyseliny se při způsobu podle vynálezu používá alkylsulfonové nebo arylsulfonové kyseliny, přičemž alkylová nebo arylová skupina je popřípadě substituována neinterferujícími substituenty.

Přesmykování se provádí v protickém nebo dipolárním aprotickém rozpouštědle obsahujícím neinterferující sůl uhličitanu, hydrogenuhlíčitanu nebo fosforečnanu nebo aniont druhé alkylsulfonové nebo arylsulfonové kyseliny, která se liší od kyselinové složky ketalového esteru obecného vzorce II.

Při výhodném provedení způsobu podle vynálezu se přesmykuje ketal obecného vzorce II, v němž R_2 a R_3 znamenají jednotlivě metyl, a jako organické sulfonové kyseliny se používá metylsulfonové kyseliny.

Další výhodné provedení zahrnuje přesmykování ketalu obecného vzorce II, v němž Ar znamená 6-metoxy-2-naftyl a R_1 znamená metyl, nebo Ar znamená 4-isobutylfenyl a R_1 znamená metyl a konečně, v němž Ar znamená 3-fenoxyfenyl a R_1 znamená metyl.

Výhodnými sulfonovými kyselinami jsou alkylsulfonové kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je metansulfonová kyselina, a arylsulfonové kyseliny, jako je toluensulfonová kyselina, benzensulfonová kyselina, kamforsulfonová kyselina a beta-styrensulfonová kyselina. Lze použít také různé polymerní sulfonové kyseliny, jako jsou polymerní alkyl- a arylsulfonové kyseliny.

Dipolárními aprotickými rozpouštědly jsou např. aceton, dioxan, sirouhlík, dialkylamidy se 3 až 18 atomy uhlíku, jako například dimethylacetamid a dimethylformamid, nitrobenzen, nitrometan, acetonitril a podobná rozpouštědla a jejich směsi.

Rychlost přesmyku se zvýší přítomností solí organických nebo anorganických aniontů. Například přidání octanu sodného nebo hydrogenuhličitanu sodného k reakční směsi usnadňuje reakci. Přidáním pufru k roztoku lze zabránit hydrolýze ketalu před tím, než dojde k přesmyku. Mezi typické pufrovací soli patří sodné, draselné a lithné soli uhličitanu, hydrogenuhličitanu, aniontů organických kyselin a fosforečnanů.

Přesmyk shora popsaného esterového derivátu lze s výhodou provádět za nepřítomnosti vody (např. příklady 3, 4, 7, 10, 13 a 28), čímž je minimalizována schopnost hydrolýzy ketalu na keton před přesmykem ketalu, je-li přítomna kyselina. Jestliže je hydrolýza ketalu na keton dovolena, pak probíhá rychleji než přesmyk a snižuje tak výtěžek žádaného přesmyknutého produktu. Jestliže přesmykem může vznikat kyselina (jestliže se skupina -O-Z uvolňuje ze substrátu), pak je ketal za přítomnosti vody schopen se hydrolýzovat. Jestliže však voda není přítomna (tj. v podstatě za bezvodých podmínek), pak je prakticky eliminována hydrolýza ketalu na keton a žádaný produkt se získává ve vysokých výtěžcích, dokonce i za velmi kyselých podmínek.

Jestliže je za podmínek přesmyku voda přítomna, pak je kvůli zabránění shora uvedené hydrolýzy ketalu žádoucí, aby byla přidána báze, která neutralizuje kyselinu produkovanou odštěpením skupiny -O-Z. Jak bylo shora popsáno, mohou se v postupu podle vynálezu používat opticky aktivní materiály. Za přehnaně bazických podmínek pak může docházet k racemizaci opticky aktivního používaného nebo získávaného materiálu. Přesmykem prováděným za kyselých podmínek se lze v podstatě vyhnout problémům racemizace s následující ztrátou optické aktivity produktu.

Podle povahy protického nebo dipolárního aprotického rozpouštědla nevzniká přímo alfa-arylalkanová kyselina, ale její ester, orthoester nebo amid. Například, jestliže rozpouštědlo obsahuje vodu, pak vzniká ester alfa-arylalkanové kyseliny, v němž je esterová skupina odvozena od ketalové funkce nebo od rozpouštědla. Mohou vznikat smíšené estery. V bezvodém alkoholickém prostředí mohou vznikat ortoestery alfa-arylalkanové kyseliny, v nichž jsou esterové skupiny odvozeny od ketalové funkce nebo od rozpouštědla.

Tyto estery mohou být smíšené. A podobně, jestliže je v rozpouštědle přítomen amin, lze očekávat tvorbu amidu alfa-arylalkanové kyseliny. Tyto sloučeniny se zpravidla neisolují, ale hydrolýzují se přímo na žádanou alfa-arylalkanovou kyselinu. Podle reakčních podmínek lze hydrolýzu provádět současně nebo postupně standardními způsoby.

Například, jestliže rozpouštědlo obsahuje kyselinu octovou a octan sodný a jestliže esterovým substrátem je 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)prop-2-yl-metansulfonát, získá se metylester 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionové kyseliny. Metylester se pak účinkem báze zhydrolýzuje na odpovídající kyselinu, alfa-arylalkanovou kyselinu lze získat také současně probíhající hydrolýzou tak, že se esterový substrát udržuje v kontaktu s vodně-metanolickým roztokem, který obsahuje hydrogenuhličitan sodný. Tam například působením vodně-metanolického roztoku hydrogenuhličitanu sodného na 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)prop-2-yl-metansulfonát se získá 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionová kyselina.

Způsob podle vynálezu je v jiném aspektu výhodný v tom, že alfa-hydroxyketal může být rozštěpen na opticky aktivní enantiomery. Rozštěpení lze uskutečnit konvenčními způsoby štěpení alkoholů, které jsou v odborné literatuře velmi dobře známy. Oddělení enantiomerů a regenerace alfa-hydroxysubstituentu poskytuje opticky aktivní materiál. Ten lze dále využít ve shora popsaném postupu.

O přesmyku arylskupiny se předpokládá, že probíhá s inverzí konfigurace na atomu uhlíku, na nějž je napojena odcházející esterová skupina. A jestliže jeden z enantiomerů kyseliny je farmaceuticky účinnější nebo výhodnější než druhý, pak se pro výrobu alfa-arylalkanové kyseliny žádaného optického obohacení, což je farmaceuticky výhodnější, vybere příslušný enantiomer.

Například při výrobě 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionové kyseliny je žádoucí (S)-forma (tj. D(+)). Jako příslušný výchozí materiál se tedy vybere (S)-forma opticky aktivního alfa-hydroxyketalu.

Vyrobené racemické alfa-arylalkanové kyseliny lze podobně rozštěpit známými způsoby na žádaný opticky aktivní produkt.

Například racemická 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionová kyselina se může rozštěpit způsoby, které jsou popsány v US patentech č. 3 904 683, 4 246 164 a 4 246 193.

Reakční doby, teploty a poměry materiálů nejsou pro postup podle vynálezu rozhodující. Solvolizační stupeň v protickém nebo v dipolárním aprotickém rozpouštědle se provádí při teplotě 50 až 200 °C po dobu 1 až 100 hodin. K optimalizaci různých stupňů použitých a zde uvedených příkladů postupů mohou odborníci vybrat různé kombinace, dob teplot a poměrů materiálů.

Alfa-arylalkanové kyseliny, vyrobené způsobem podle vynálezu, lze převést známými způsoby na jejich farmaceuticky přijatelné soli. Termín "farmaceuticky přijatelné soli" znamená soli vyrobené z farmaceuticky přijatelných netoxických bází, a to jak anorganických tak organických bází. Mezi soli, které jsou odvozeny od anorganických bází, patří soli sodné, draselné, lithné, amonné, vápenaté, hořečnaté, železnaté, zinečnaté, manganaté, hlinité, železité, manganité a podobné. Mezi soli, které jsou odvozeny od farmaceuticky přijatelných organických netoxických bází, patří soli primárních, sekundárních, terciárních a kvarterních aminů, substituovaných aminů včetně v přírodě se vyskytujících substituovaných aminů, cyklických aminů a bazických iontoměničů, jako je například triethylamin, tripropylamin, 2-dimetylaminoetanol, 2-diethylaminoetanol, lysin, arginin, histidin, kofein, prokain, N-etylpiiperidin, hydrabamin, cholin, betain, etylendiamin, glukosamin, metylglukamin, theobromin, puriny, piperazin, piperidin, polyaminové pryskyřice a podobné.

Vynález je ilustrován dále popsanými uspořádáními v následujících ilustrativních a neomezuujících příkladech.

P ř í k l a d 1

Směs 4,2 g 2-brom-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-1-olu, 8,2 g metoxidu sodného a 50 ml metanolu se míchá asi jednu hodinu při teplotě místnosti (28 °C). Výsledná směs se vlije do vody. Produkt se extrahuje éterem. Éterický extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se tak olej 1,1-dimetox-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-2-olu. Tato sloučenina vykazuje charakteristické spektrum v deuteriochloroformu: $\tau = 9,0$ (dublet, $J = 2$ Hz), 7,41 (dublet, $J = 1$ Hz), 6,75, 6,58, 6,11 a 5,8 (d, q, m, $J = 2$ Hz, $J = 1$ Hz), 2 až 2,9 (multiplet).

P ř í k l a d 2

V 10 ml pyridinu se rozpustí 1,2 g 1,1-dimetox-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-2-olu. K tomuto roztoku se přidá najednou 1,1 g metansulfonylchloridu. Směs se nechá stát asi tři hodiny. Oddělené krystalky hydrochloridu pyridinu lze pak pozorovat. Reakční směs se vlije do 100 ml vody. Produkt se extrahuje 50 ml éteru. Éterický extrakt se promyje několikrát vodou a vysuší síranem hořečnatým. Éterová vrstva se odpaří za sníženého tlaku. Získá se tak olej 1,1-dimetox-1-(6-metoxy-2-naftyl)prop-2-ylmetan-sulfonátu.

Tato sloučenina vykazuje charakteristické spektrum v deuteriochloroformu: $\tau = 9,0$ (dublet, $J = 2$ Hz), 6,85, 6,70, 6,61, 6,07 a 4,89 (kvartet, $J = 2$ Hz), 1,99 až 2,88 (multiplet).

Příklad 3

Olej, který se vyrobí podle příkladu 2, se smíchá s 25 ml ledové kyseliny octové a s 0,5 g octanu sodného. Směs se zahřívá tři hodiny na 60 °C a pak 12 hodin na 40 °C.

Pak se směs ochladí a k ochlazené směsi se přidá 200 ml vody. Směs se extrahuje éterem. Éterová vrstva se promyje vodou a hydrogenuhlíčitanem sodným do neutrální reakce, pak se éterová vrstva vysuší síranem hořečnatým a za sníženého tlaku odpaří. Vyrobit se olej metylesteru 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionové kyseliny.

IR (KBr): 2 970, 1 739, 1 602, 1 450, 1 334, 1 270, 1 231, 1 205, 1 172, 1 158, 1 028, 893, 856 a 823 cm^{-1} .

Příklad 4

Směs, která obsahuje 1,4 g 1,1-dimethoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)prop-2-ylmetansulfonátu, 4,0 g octanu sodného a 20 ml ledové kyseliny octové se zahřívá čtyři hodiny na 95 až 100 °C. Reakční směs se ochladí a vlije do vody. Produkt se extrahuje éterem. Éterové extrakty se promyjí postupně hydrogenuhlíčitanem sodným a vodou a vysuší se síranem hořečnatým. Éterová vrstva se odpaří za sníženého tlaku. Vyrobit se olej metylesteru 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionové kyseliny.

Příklad 5

Suspenze 22,5 g 2-brom-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-1-olu ve 250 ml metanolu se ochladí na 10 °C. Takto ochlazená suspenze se zpracuje s 9,7 g metoxidu sodného, který se přidá jako pevná látka během asi 10 min. Reakční směs se míchá 10 minut při teplotě 15 °C, pak se nechá ohřát na 20 °C a při této teplotě se míchá dalších 15 minut. Pak se reakční směs vlije do 250 ml vody a extrahuje 250 ml metylenchloridu. Organická vrstva se oddělí, zfiltruje a vysuší síranem hořečnatým. Odpařením za sníženého tlaku se získá 22 g oleje 1,1-dimethoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-2-olu.

Příklad 6

Surový olej, 1,1-dimethoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-2-ol, z příkladu 5 se rozpustí ve 250 ml metylenchloridu. Roztok se ochladí na 10 °C. Pak se k tomuto roztoku přidá 12,2 g trimethylaminu a reakční směs se ochladí asi na 5 °C. Během 15 minut se přidá 10,55 g metansulfonylchloridu. Reakční směs se míchá asi 30 minut při 0 až 5 °C. Při tom bylo pozorováno vypařování hydrochloridu triethylaminu. Reakční směs se pak vlije do 200 ml vody a produkt se extrahuje metylenchloridem. Organická fáze se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Vyrobit se olej 1,1-dimethoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)prop-2-ylmetansulfonátu.

Příklad 7

Olej 1,1-dimethoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)prop-2-ylmetansulfonátu, který byl vyroben v příkladu 6 a 4,9 g octanu sodného se rozpustí ve 200 ml ledové kyseliny octové. Směs se zahřeje na 90 až 100 °C a udržuje se při této teplotě asi 3 hodiny. K reakční směsi se přidá dalších 3,8 g octanu sodného a směs se míchá další tři hodiny. Reakční směs se pak zahřeje na 100 °C. Při této teplotě se udržuje další tři hodiny. Pak se k reakční směsi přidá 200 ml metylenchloridu a 50 ml vody. Organická a vodná vrstva se oddělí. Organická vrstva se odpaří za sníženého tlaku. Získá se metylester 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionové kyseliny. Výsledný metylester 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionové kyseliny se hydrolyzuje směsí metanolu s roztokem hydroxidu draselného ve vodě. Reakční směs se vlije do vody. Extrakcí metylenchloridem se získá 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionová kyselina (teplota tání: 153 až 155 °C).

P ř í k l a d 8

K suspenzi 11,4 g metoxidu sodného se přidá 25,5 g 2-brom-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-1-onu ve 200 ml metanolu při 10 °C. Metoxid sodný se přidává asi 30 minut. Během přidávání se reakční směs zahřeje. Pak se směs míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Metanol se odežene na rotačním odpařováku při 80 °C asi na 20 % původního objemu. Výsledná reakční směs se vlije do vody a extrahuje metylenchloridem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Vyrobit se 23,3 g oleje 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-2-olu.

P ř í k l a d 9

Surový olej 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-2-olu z příkladu 8 se rozpustí ve 200 ml metylenchloridu. K této směsi se přidá 13,2 g triethylaminu. Reakční směs se ochladí na 5 °C. Pomalu se přidá 11,0 g metansulfonylchloridu, přičemž se teplota udržuje v rozmezí 5 až 10 °C. Při tom vypadávají krystalky hydrochloridu triethylaminu. Po ukončení přidávání metansulfonylchloridu se reakční směs míchá další půl hodiny. Krystalky hydrochloridu triethylaminu se odfiltrují a filtrát se vlije do 200 ml vody. Organická vrstva se oddělí a vysuší síranem hořečnatým. Odpařením organické vrstvy za sníženého tlaku se vyrobí 30,4 g surového 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)prop-2-ylmetansulfonátu ve formě oleje.

P ř í k l a d 10

Surový olej 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)prop-2-ylmetansulfonátu z příkladu 9 se rozpustí ve 200 ml ledové kyseliny octové. Pak se přidá 10,2 g octanu sodného a směs se zahřeje na 110 °C. Reakční směs se při této teplotě udržuje asi 3 hodiny, načež se za sníženého tlaku odstraní kyselina octová. Získá se olejovitá pevná látka. K této pevné látce se přidá 200 ml metylenchloridu a 100 ml vody. Organická vrstva se oddělí od vodné vrstvy, promyje se vodou, pak do neutrální reakce hydrogenuhlíčenem sodným a vysuší se síranem hořečnatým. Oddestilováním rozpouštědla z organické vrstvy se získá 19,6 g surového metylesteru 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionové kyseliny.

Surový metylester 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionové kyseliny se hydrolyzuje směsí metanol/hydroxid draselný/voda tak dlouho, dokud chromatografie na tenké vrstvě (TLC) ukazuje, že reakce není ukončena. Pak se reakční směs vlije do vody, extrahuje metylenchloridem a okyslí kyselinou chlorovodíkovou. Směs se zfiltruje. Organická vrstva se oddělí od vodné vrstvy. Vodná vrstva se pak okyslí a produkt se odfiltruje. Získá se 13,5 g 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionové kyseliny (t.t. 153 až 155 °C).

P ř í k l a d 11

3,1 2-brom-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-1-onu se rozpustí v 15 ml toluenu a 15 ml metanolu. K tomuto roztoku se přidá roztok metoxidu sodného v metanolu vyrobeného z 12 ml metanolu a kovového sodíku. Metoxid sodný v metanolu se přidává pomalu při 20 až 25 °C pokud nezreaguje všechny bromketon. Azeotropická směs toluenu s metanolem se z reakční směsi odežene za sníženého tlaku a nahradí se toluenem. Vysrážené soli se odfiltrují a roztok, který obsahuje 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-2-ol se použije dále.

P ř í k l a d 12

Ke 40 ml toluenu roztoku z příkladu 11, který obsahuje 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-2-ol, se přidá 1,7 g triethylaminu. Reakční směs se ochladí asi na 8 °C. Pak se pomalu přidá 1,5 g metansulfonylchloridu. Reakce se exothermní a je rychle ukončena. Soli hydrochloridu triethylaminu se odfiltrují při 10 °C. Nadbytek trimethylaminu se oddestiluje ve vakuu asi při 60 až 65 °C. Zbývající toluenový roztok se odpaří za sníženého tlaku na rotačním odpařováku. Vyrobit se olej 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-2-ol.

tyl)prop-2-ylmetansulfonátu.

P ř í k l a d 13

Olej z příkladu 12, který obsahuje 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)prop-2-ylmetansulfonát se rozpustí ve 40 ml ledové kyseliny octové, která obsahuje 3 g octanu sodného. Roztok se pak zahřeje na 110 °C a při této teplotě se udržuje asi 2 hodiny. Výsledná směs se vlije do vody a extrahuje éterem. Po promytí vodou, která obsahuje hydrogenuhlíčitan sodný, se získá metylester 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionové kyseliny.

P ř í k l a d 14

Směs, která obsahuje 1,6 g 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)prop-2-ylmetansulfonátu, 1,5 g hydrogenuhlíčitanu sodného, 10 ml vody a 10 ml metanolu, se zahřívá na 70 °C 1 1/2 hodiny pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs ochladí a vlije do vody. Produkt se extrahuje éterem. Éterický extrakt se vysuší síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se odpaří. Vyrobí se 1,07 g 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionové kyseliny.

P ř í k l a d 15

Roztok metoxidu sodného, který se připraví ze 3,2 g sodíku a 40 ml metanolu přidáním sodíku k metanolu při 10 °C, se pomalu přidává k roztoku 20 g 2-brom-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-1-onu ve 100 ml metanolu. Ke směsi se přidá 100 ml toluenu. Přidávání probíhá asi půl hodiny. Reakční směs se míchá a nechá se ohřát během dalších 1 1/2 hodiny. Pak se reakční směs vlije do vody a produkt se extrahuje směsí toluenu s éterem. Organická fáze se oddělí, vysuší a odpaří. Vyrobí se olej 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-2-olu.

P ř í k l a d 16

Olej, 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-2-ol, který se vyrobil podle příkladu 15, se rozpustí ve 200 ml toluenu. Roztok se ochladí asi na 10 °C. K tomuto roztoku se přidá 10,5 g triethylaminu. Pak se přikape 8,5 g metansulfonylchloridu. Dojde k exothermní reakci spolu s vypadáváním krystalů hydrochloridu triethylaminu. Přidávání je ukončeno asi po 45 minutách. Roztok se nechá ohřát asi na 20 °C. Pak se reakční směs vlije do vody a produkt se extrahuje směsí toluenu s éterem. Organické extrakty se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Vyrobí se olej 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)prop-2-ylmetansulfonátu.

P ř í k l a d 17

Směs oleje 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)prop-2-ylmetansulfonátu, který se vyrobí podle příkladu 16, 20 g hydrogenuhlíčitanu sodného a 200 ml metanolu a 150 ml vody se zahřívá 14 hodin na 70 °C pod zpětným chladičem. Metanol se za sníženého tlaku oddestiluje na rotačním odpařováku. Zbývající olej se extrahuje etyleéterem. Organická fáze se oddělí od vodné fáze. Vodná fáze se okyslí kyselinou chlorovodíkovou. Vyrobí se 12,5 g 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionové kyseliny.

P ř í k l a d 18

Ke směsi 74,91 g bezvodého chloridu hlinitého a 300 ml suchého metylenchloridu, která se udržuje ani na -10 °C v lázni ledu se solí, se přidává po dobu asi 90 minut směs 67,1 g isobutylbenzenu a 46,77 g propionylchloridu, přičemž se teplota udržuje asi na -5 až 0 °C. Reakční směs se pak míchá dalších 30 minut, přidá se roztok zředěné kyseliny chlorovodíkové a produkt se extrahuje metylenchloridem.

Vodná vrstva se oddělí, extrahuje se ještě dvakrát metylenchloridem a metylenchloridové extrakty se spojí. Spojené extrakty se promyjí vodou a nasyceným hydrogenuhlíkatem sodným. Organické extrakty se pak vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a metylenchlorid se oddestiluje na rotačním odpařováku. Získá se 1-(4-isobutylfenyl)propan-1-on.

P ř í k l a d 19

Směs 38 g 1-(4-isobutylfenyl)propan-1-onu, 93,5 g bromidu měďnatého a 250 ml etylacetátu se zahřeje na 50 °C. Směs se míchá asi 1 hodinu při 50 °C, pak se zahřeje k varu a míchá se asi 6 hodin při této teplotě pod zpětným chladičem. Po této době se nechá ochladit a stát přes noc. Reakční směs se pak zfiltruje a filtrový koláč se promyje etylacetátem. Filtráty se spojí, promyjí 3% hydroxidem amonným a nasyceným roztokem chloridu sodného. Promývací vody se reextrahují etylacetátem. Etylacetátové extrakty se promyjí vodným nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Po zfiltrování se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku na rotačním odpařováku. Vyrobí se surový 2-brom-1-(4-isobutylfenyl)propan-1-on.

P ř í k l a d 20

Směs 13,46 g 2-brom-1-(4-isobutylfenyl)propan-1-onu v 60 ml metanolu se zpracuje s roztokem metoxidu sodného, který se vyrobí rozpouštěním čerstvě nakrájeného kovového sodíku (2,88 g) v suchém metanolu (60 ml). Zpracování se provádí tak, že se roztok metoxidu sodného přikape během 30 minut, přičemž se teplota reakční směsi udržuje v rozmezí mezi asi 15 až 25 °C. Po ukončeném přidávání se reakční směs míchá dalších 30 minut při teplotě asi 20 až 25 °C.

Reakční směs se pak vlije na led a produkt se extrahuje 4x etyléterem. Éterové extrakty se promyjí nasyceným chloridem sodným a vysuší síranem sodným. Filtrací se odstraní síran sodný. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku na rotačním odpařováku. Vyrobí se 12,37 g 1-(4-isobutylfenyl)-1,1-dimetoxypropan-2-ol, který je charakterizován následujícím NMR spektrem: (deuterochloroform) $\tau = 9,14$ (dublet, $J = 2,2$ Hz), 9,04 (dublet, $J = 2$ Hz), 8,09 (septet, $J = 2,1$ Hz), 7,59 (dublet, $J = 1,7$ Hz), 6,79, 6,61, 7,51 (dublet, $J = 2,3$ Hz), 5,9 (d, q, multiplet, $J = 2,2$ Hz, $J' = 1,7$ Hz) a 2,5 až 2,9 (aromatický AB systém).

P ř í k l a d 21

Roztok 6,25 g metansulfonylchloridu ve 20 ml suchého metylenchloridu se přikape ke směsi 12,37 g 1-(4-isobutylfenyl)-1,1-dimetoxypropan-2-olu a 80 ml suchého metylenchloridu, který obsahuje 6,5 g suchého triethylaminu, při teplotě 5 až 10 °C. Přikapávání probíhá po dobu více než 40 minut. Reakční směs se míchá další 1 1/2 hodiny při 5 až 10 °C po tom, co je přidávání ukončeno. Po této době se přidá dalších 0,6 g metansulfonylchloridu při 5 až 10 °C a v míchání se pokračuje dalších 50 minut. K reakční směsi se přidá dalších 1,5 g triethylaminu a reakční směs se pak vlije do 50 ml vody. Vodná a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje metylenchloridem. Spojené metylenchloridové vrstvy se promyjí 50 ml nasyceného vodného chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Síran sodný se odfiltruje a metylenchlorid se odpaří na rotačním odpařováku za sníženého tlaku. Vyrobí se 17 g 1-(4-isobutylfenyl)-1,1-dimetoxyprop-2-ylmetansulfonátu, který má následující NMR spektrum (v deuterochloroformu): $\tau = 9,10$ (dublet, $J = 2,2$ Hz), 8,8 (dublet, $J = 2,1$ Hz), 8,12 (septet) ($J = 2,1$ Hz), 7,48 (dublet, $J = 2,3$ Hz), 6,88, 6,75, 6,67 a 4,92 (kvartet, $J = 2,1$ Hz), 2,5 až 2,9 (aromatický AB systém).

P ř í k l a d 22

Směs 17 g 1-(4-isobutylfenyl)-1,1-dimetoxyprop-2-ylmetansulfonátu z příkladu 21, 16,5 hydrogenuhlíkatu sodného, 170 ml metanolu a 135 ml vody se zahřívá 23 hodiny na 67 až 70 °C pod zpětným chladičem.

Metanol se pak z reakční směsi oddestiluje. Zbylá vodná fáze se extrahuje 150 ml metylenchloridu. Vodná fáze se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se 150 ml metylenchloridu.

Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje. Vyrobí se 7,67 g 2-(4-isobutylfenyl)propionové kyseliny (teplota tání: 73 až 75 °C).

P ř í k l a d 23

Směs 25,1 g 3-fenoxybenzaldehydu se ve 23 ml bezvodého tetrahydrofuranu přikape k 60 ml 3-N-etylmagnesiumbromidu v etyléteru, za chlazení v ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, během asi 1 1/2 hodiny. Reakční směs se míchá přes noc a nechá se zahřát na teplotu místnosti. Pak se vleje na led, který obsahuje 12 ml kyseliny octové. Organická a vodná fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje 2x éterem. Éterové extrakty se spojí a promyjí roztokem připraveným ze 3 g uhlíčitanu sodného a 40 ml vody. Vodné promývací vrstvy se opětovně extrahují etyléterem. Spojené extrakty (éterové) se vysuší bezvodým síranem sodným a sfiltrují. Éter se oddestiluje za sníženého tlaku. Vyrobí se 29,45 g 1-(3-fenoxyfenyl)propan-1-olu.

P ř í k l a d 24

Roztok 35 g 1-(3-fenoxyfenyl)propan-1-olu a 50 ml etyléteru se zpracuje s 1,1 ekvivalentu kyseliny chromové, která se přikape během 30 minut. Reakční směs se nechá ožhřát na 20 až 25 °C a při této teplotě se míchá asi 2 hodiny. Pak se reakční směs přidá ke směsi 25 ml etyléteru a 50 ml vody.

K neutralizaci kyselin v reakční směsi se přidá pomalu uhlíčitan sodný. Fáze se oddělí a vodná fáze 2x reextrahuje etyléterem. Éterové extrakty se spojí a oddestilují za sníženého tlaku. Vyrobí se olej 1-(3-fenoxyfenyl)propan-1-onu.

P ř í k l a d 25

Směs, která obsahuje 26,36 g 1-(3-fenoxyfenyl)propan-1-onu, 54,66 g bromidu měďnatého a 145 ml etylacetátu, se zahřeje za míchání v dusíkové atmosféře na 50 °C. Při této teplotě se udržuje asi 1 1/2 hodiny. Pak se směs zahřeje k teplotě varu a 3 hodiny se vaří pod zpětným chladičem. Zahřívání se ukončí. Reakční směs se míchá přes noc za teploty místnosti. Pak se reakční směs sfiltruje, aby se odstranil vytvořený bromid měďný. Filtrát se dvakrát promyje 3% roztokem hydroxidu amonného a jednou nasyceným roztokem chloridu sodného. Vodné podíly se opětovně extrahují 50 ml etylacetátu. Etylacetátové vrstvy se spojí a vysuší síranem hořečnatým. Filtrací se odstraní síran hořečnatý. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Vyrobí se 36,7 g 2-brom-1-(3-fenoxyfenyl)propan-1-onu ve formě oleje.

P ř í k l a d 26

Z 5,09 g kovového sodíku rozpouštěním v 70 ml metanolu se připraví roztok metoxidu sodného. Tento roztok se přidá ke 20,4 g 2-brom-1-(3-fenoxyfenyl)propan-1-onu v 80 ml metanolu během 30 minut, přičemž se teplota udržuje na 20 až 25 °C. Když je přidávání ukončeno, míchá se reakční směs při 25 °C 50 minut. Pak se reakční směs vlije do vody (250 ml). Výsledná suspenze se extrahuje 30 ml etyléteru a organická fáze se vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Vyrobí se 19,8 g 1,1-dimetoxy-1-(3-fenoxyfenyl)propan-2-olu jako olej..

Příklad 27

Olej 1,1-dimetoxy-1-(3-fenoxyfenyl)propan-2-olu z příkladu 26 a 11,3 g triethylaminu se rozpustí v 65 ml toluenu. Pak se roztok ochladí na 10 až 12 °C. Přidá se (během 30 minut) 9,7 g metansulfonylchloridu ve 35 ml toluenu. Po skončení přidávání se směs vlije do 100 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného a přidá se 100 ml toluenu. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Vyrobit se 23,25 g 1,1-dimetoxy-1-(3-fenoxyfenyl)prop-2-ylmetansulfonátu ve formě oleje.

Příklad 28

Olej 1,1-dimetoxy-1-(3-fenoxyfenyl)prop-2-ylmetansulfonátu z příkladu 27 a 14,9 g octanu sodného se rozpustí ve 200 ml kyseliny octové. Výsledná směs se zahřeje na teplotu varu. Po čtyřhodinové varu pod zpětným chladičem se směs ochladí na 25 °C. Většina kyseliny octové se odstraní oddestilováním. Zbytek se rozpustí ve 150 ml etyléteru a extrahuje se několikrát vodou. Éter se oddestiluje. K odparku se přidá 10 ml metanolu, 50 ml vody a 7,5 g hydroxidu sodného. Výsledná směs se zahřeje k teplotě varu a vaří se jednu hodinu pod zpětným chladičem. Metanol se oddestiluje. Výsledný vodný roztok se extrahuje 200 ml metylenchloridu a okyslí kyselinou chlorovodíkovou. Vytvořená suspenze se extrahuje 150 ml metylenchloridu, organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní. Vyrobit se 4,04 g 2-(3-fenoxyfenyl)propionové kyseliny, [která je charakterizována NMR spektrem v deuteriochloroformu: $\tau = 8,54$ (dublet, $J = 2,5$ Hz), 5,23 (kvartet, $J = 2,5$ Hz), 2,45 až 3,15 (multiplet), 1,5].

Příklad 29

Z 2,1 g kovového sodíku a 15 ml metanolu se připraví roztok. Tento roztok se pak během asi 30 minut přikape k suspenzi 10,4 g 2-brom-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-1-onu v 80 ml metanolu, přičemž se teplota udržuje asi na 20 °C. Reakční směs se vlije do pětinašobného objemu vody a 2x se extrahuje 100 ml etyléteru. Éterové vrstvy se spojí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Vyrobit se olej 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-2-olu.

Příklad 30

Olej 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)propan-2-olu, který se vyrobit podle příkladu 29, se rozpustí v 60 ml pyridinu a roztok se ochladí na 10 °C. Pak se přidá 13 g p-toluensulfonylchloridu a reakční směs se míchá do rozpuštění p-toluensulfonylchloridu. Reakční směs se nechá stát přes noc. Při tom lze pozorovat vypadávání hydrochloridu pyridinu. Reakční směs se vlije do sedminásobného objemu vody a extrahuje se etyléterem. Éterová vrstva se promyje nejdříve zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a pak zředěným hydroxidem sodným. Éterový extrakt se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Vyrobit se olej 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)prop-2-yl-p-toluensulfonátu [který je charakterizován NMR spektrem v deuteriochloroformu: $\tau = 8,6$ (dublet, $J = 2,5$ Hz), 7,57, 6,82, 6,74, 6,09 a 4,87 (kvartet, $J = 2,5$ Hz), 2,2 až 3,0 (multiplet)].

Příklad 31

Směs oleje 1,1-dimetoxy-1-(6-metoxy-2-naftyl)prop-2-yl-p-toluensulfonátu z příkladu 30, 50 ml vody, 100 ml metanolu a 19,5 g hydrogenuhličitanu sodného se vaří 14 hodin pod zpětným chladičem (70 °C). Po této době se směs ochladí, vlije se do šestinašobného objemu vody a extrahuje se 2x 100 ml toluenu. Vodná vrstva se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH asi 3. Vyrobit se 4,8 g 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionové kyseliny (teplota tání: 151,5 až 153 °C).

P ř í k l a d 32

Nahrazením p-toluensulfonylchloridu ekvivalentním množstvím benzensulfonylchloridu v postupu podle příkladu 30 a dále postupem podle příkladu 30 a příkladu 31 se vyrobí 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionová kyselina.

P ř í k l a d 33

Náhradou metansulfonylchloridu ekvivalentním množstvím p-toluensulfonylchloridu nebo benzensulfonylchloridu v příkladu 21 a v příkladu 27 a postupem dále podle příkladů 21, 22, 27 a 28 se vyrobí 2-4-(isobutylfenyl)propionová kyselina, respektive 2-(3-fenoxyfenyl)propionová kyselina.

P ř í k l a d 34

Směs, která se získá přidáním 23 g 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionové kyseliny ke 4 g hydroxidu sodného v 500 ml vodného metanolu se míchá tři hodiny při teplotě místnosti. Odpařením této směsi se vyrobí sodná sůl 2-(6-metoxy-2-naftyl)propionové kyseliny (23,9 g). IČ: 1 260, 1 600, 1 625, 1 725 cm^{-1} .

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby alfa-arylalkanové kyseliny obecného vzorce I



v němž Ar znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma alkyly s 1 až 6 atomy uhlíku, jednou nebo dvěma alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku nebo jednou nebo dvěma fenoxyskupinami, a

R_1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo jejího esteru nebo farmaceuticky přijatelné soli, při němž se ketal obecného vzorce II



v němž Ar a R_1 mají shora uvedený význam, R_2 a R_3 znamenají nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a zbytek $\text{O}-\text{Z}$ znamená aniont organické sulfonové kyseliny, přesmykuje v přítomnosti protického nebo dipolárního aprotického rozpouštědla za vzniku odpovídající alfa-arylalkanové kyseliny nebo jejího esteru a vzniklý ester se popřípadě současně nebo následovně hydrolýzuje na odpovídající alfa-arylalkanovou kyselinu, která se popřípadě převede na farmaceuticky přijatelnou sůl, vyznačující se tím, že se přesmykování provádí v nepřítomnosti vody, popřípadě v kyselém prostředí.