



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

249459

(11) (B1)

/22/ Přihlášeno 16 04 85
/21/ PV 2804-85

(51) Int. Cl.⁴
C 07 H 13/02

(40) Zveřejněno 14 08 86

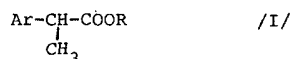
(45) Vydáno 15 12 87

(75)
Autor vynálezu

PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc., SVOBODA JIŘÍ ing. CSc.,
ČAPEK KAREL ing. CSc., DĚDEK VÁCLAV prof. ing. CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

(54) Opticky aktivní estery monosacharidů 2-arylpropionových kyselin a způsob jejich výroby

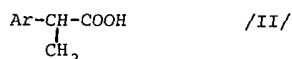
Předmětem řešení jsou opticky aktivní monosacharidy 2-arylpropionových kyselin obecného vzorce I,



kde Ar značí 4-isobutylfenyl, 2-fluor-4-bifenyl, 6-metoxy-2-naftyl,

R značí 1,2 : 5,6-di-O-isopropyliden- α -D-al dofuranosový zbytek s konfigurací allo- nebo gluko-.

Způsob jejich výroby spočívá v tom, že se na racemický halogenid nebo anhydrid kyseliny obecného vzorce II,



kde Ar má shora uvedený význam, působí 1,2 : 5,6-di-O-isopropyliden- α -D-al dofuranosidem s konfigurací allo- nebo gluko- při teplotě 10 až 40 °C v prostředí pyridinu nebo triethylaminu, popřípadě za přítomnosti katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu po dobu 10 až 50 hodin, načež se po zředění reakční směsi vodou izoluje extrakcí organickým rozpouštědlem racemická směs esterů monosacharidů obecného vzorce I, z které lze frakční krystalizací získat čistý diastereoizomerní ester obecného vzorce I.

Uvedené sloučeniny slouží k přípravě odpovídajících opticky aktivních 2-arylpropionových kyselin, popřípadě jejich alkyl-esterů.

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



kde

Ar značí 4-isobutylfenyl-, 2-fluor-4-bifenyl, 6-metoxy-2-naftyl,

R značí 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-aldo-furanosový zbytek s konfigurací allo- nebo gluko-.

Uvedené estery monosacharidů 2-arylpropionových kyselin obecného vzorce I patří do skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv /např. J. Pharm. Sci. 73, 579 /1984//. V posledních letech bylo prokázáno, že estery 2-arylalkanových kyselin /DOS. 3 043 712/ vykazují vyšší analgetickou a protizánětlivou účinnost. V některých případech /Evr. pat. 70 717/ jsou úspěšně používány také při léčení akutního respiračního syndromu.

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



kde

Ar a R mají shora uvedený význam.

Předmětem vynálezu je současně způsob jejich výroby a resoluce na opticky čisté diastereoismerní estery frakční krystalizací. Podstata způsobu spočívá v tom, že se snadno dostupný racemický halogenid /chlorid/ /Jpn. Kokai Tokkyo Koko 8195, 149/ nebo anhydrid kyseliny obecného vzorce II



kde

Ar má výše uvedený výraz

působí 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-aldo-furanosou vzorce III s konfigurací allo- nebo gluko- za míchání při teplotě 10 až 40 °C v prostředí pyridinu nebo triethylaminu, popřípadě za přítomnosti katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu po dobu 10 až 50 hodin /průběh reakce se sleduje pomocí chromatografie na tenké vrstvě/. Potom se reakční směs zředí vodou, extrahuje organickým rozpouštědlem, jako chloroform, 1,2-dichlorethanem, toluenem a spojené organické podíly se promyjí zředěným roztokem minerální kyseliny, s výhodou kyseliny sírové, vysuší a odpaří. Získá se tak diastereoismerní směs esteru obecného vzorce I. Frakční krystalizací je možné z této směsi izolovat jeden opticky čistý reoisomerní ester obecného vzorce I.

Z opticky aktivních esterů monosacharidů je možné působením alkoholu obsahujícím 1 až 3 atomy uhlíku za přítomnosti báze reagujícího činidla, s výhodou alkoholátu sodného nebo uhličitanu draselného, transesterifikací získat odpovídající alkylestery 2-arylpropionových kyselin.

Kyselou hydrolýzou, s výhodou v prostředí vodného acetonu a kyseliny chlorovodíkové, se z esterů obecného vzorce I připraví 2-arylpropionové kyseliny obecného vzorce II. Tato hydrolýza se používá v těch případech, kdy estery monosacharidů obecného vzorce I slouží k získání jednoho z opticky aktivních isomerů 2-arylpropionové kyseliny II, např. kyseliny 2-/6-metoxy-2-naftyl/propionové.

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

Vynález a jeho účinky jsou demonstrovány na několika příkladech provedení, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

P ř í k l a d 1

Směs 2,078 g DL-2-/6-metox-2-naftyl/propionové kyseliny, 3,22 g thionylchloridu a 80 ml benzenu byla zahřívána 3 hodiny k varu, roztok odpařen do sucha a zbytek byl po ochlazení na 20 °C rozpuštěn v 30 ml suchého pyridinu, k roztoku bylo najednou přidáno 2,34 g 1,2:5,6-di-O isopropyliden- α -D-glukofuranosy, směs míchána při 20 °C 48 hodin, zředěna ledovou vodou a extrahována 3x 30 ml chloroformu. Chloroformový roztok byl promyt 50 ml 5% H₂SO₄, ledovou vodou, vysušen síranem hořečnatým a po odpaření bylo získáno 4,06 g /95 %/ esteru obecného vzorce I, kde Ar značí 6-metox-2-naftyl, R = 1,2:5,6-di-O-isopropylidenglukofuranosový zbytek.

Tento ester byl krystalován za horka z petroleteru a krystaly získané po ochlazení roztoku vykazovaly optickou otáčivost $[\alpha]_D = -41^\circ / 1,08 \%$, chloroform/. Po dalších 3 krystalizacích bylo získáno 1,54 g čistého diastereomerního esteru obecného vzorce I, kde Ar a R mají shora uvedený význam, $[\alpha]_D = -50,0^\circ / 0,92 \%$, chloroform/, teplota tání 143 až 144 °C.

P ř í k l a d 2

98 mg esteru I /připraveného postupem podle příkladu 1, $[\alpha]_D = -50^\circ$ / bylo rozpuštěno v 5 ml absolutizovaného metanolu, k roztoku byl přidán 1 ml 0,1 M roztoku metanolátu sodného v metanolu a směs byla míchána při 20 °C 2 hodiny. Po reakci byla přidána 1 kapka konc. HCl a reakční směs odpařena do sucha. Sloupcovou chromatografií zbytku /silikagel, chloroform/ bylo získáno 46 mg /90 %/ metylesteru 2-/6-metox-2-naftyl/propionové kyseliny teploty tání 90,5 až 92 °C, $[\alpha]_D = -77,2^\circ / 0,56 \%$, chloroform/.

P ř í k l a d 3

125 mg esteru I získaného postupem podle příkladu 1 / $[\alpha]_D = -50^\circ$ / bylo rozpuštěno ve směsi 5 ml acetonu, 1 ml vody a 1 ml konc. kyseliny chlorovodíkové. Roztok byl zahříván 4 hodiny k varu, odpařen do sucha, zbytek byl rozpuštěn ve 20 ml chloroformu, promyt vodou a vysušen síranem hořečnatým. Po odpaření byl zbytek krystalován z toluenu. Bylo získáno 51 mg /84 %/ 2-/6-metox-2-naftyl/propionové kyseliny teploty tání 153 až 155 °C, $[\alpha]_D = -65,2^\circ / 1,04 \%$ chloroform/.

P ř í k l a d 4

Roztok 1,123 g DL-2-/6-metox-2-naftyl/propionové kyseliny, 3,28 g thionylchloridu a 80 ml chloroformu byla zahřívána 2 hodiny k varu, odpařena do sucha a zbytek byl rozpuštěn v 25 ml suchého pyridinu. K roztoku bylo při 20 °C přidáno 0,20 g 4-dimethylamino-pyridinu a 1,312 g 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-allofuranosy a reakční směs míchána 6 hodin.

Isolace produktu byla provedena jako v příkladě 1. Bylo získáno 2,061 g /89 %/ esteru obecného vzorce I, kde Ar = 6-metox-2-naftyl, R = 1,2:5,6-di-O-isopropylidenallofuranosový zbytek, teploty tání 60 až 115 °C. Získaný ester po 5 krystalizacích z petroleteru poskytl 84 % opticky čistého diastereomerního esteru obecného vzorce I, kde Ar a R mají shora uvedený význam, $[\alpha]_D = +76^\circ / 0,97 \%$, chloroform/, b. t. 109 až 112 °C.

P ř í k l a d 5

99 mg esteru I připraveného podle příkladu 4 bylo rozpuštěno v 5 ml absolutizovaného etanolu a za míchání bylo přidáno 0,2 g čerstvě přežíhané potaše. Směs byla míchána 3 hodiny při 20 °C a odpařena do sucha. Chromatografií /silikagel, chloroform/ bylo získáno 45 mg /88 %/ etylesteru 2-/6-metoxy-2-naftyl/propionové kyseliny teploty tání 80 až 82 °C, $[\alpha]_D = -49^\circ / 0,86 \%$, chloroform/.

P ř í k l a d 6

Roztok 1,564 g kyseliny 2-/2-fluor-4-bifenyl/propionové, 4 ml oxalylchloridu a 30 ml benzenu byl zahříván 2 hodiny k varu, odpařen do sucha, zbytek byl zředěn 20 ml dichlor-etanu a za chlazení ledem přikapáno 0,65 g triethylaminu, K roztoku bylo přidáno 1,665 g 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glukofuranosy a směs míchána 48 hodin při 20 °C. Zpracování reakční směsi bylo provedeno jako v příkladě 1. Bylo získáno 2,835 g /91 %/ směsi diastereomerních esterů obecného vzorce I, kde Ar = 2-fluor-4-bifenyl a R = 1,2:5,6-di-O-isopropylidenglukofuranosový zbytek, teploty tání 65 až 115 °C. Po 5 krystalizacích z petrol-éteru bylo získáno 1,24 g opticky čistého esteru obecného vzorce I, kde Ar a R mají výše uvedený význam, teploty tání 128 až 130 °C, $[\alpha]_D = -47,6^\circ / 1,18 \%$, chloroform/.

P ř í k l a d 7

K roztoku 145 mg esteru obecného vzorce I, připraveného podle příkladu 6, kde Ar = 2-fluor-2-bifenyl a R = 1,2:5,6-di-O-isopropylidenglukofuranosový zbytek, $[\alpha]_D = -47,6^\circ /$ v 5 ml metanolu byl za míchání přidán 1 ml 0,1 M metanolátu sodného v metanolu a směs míchána 2 hodiny při 20 °C. Reakční směs po zpracování jako v příkladu 2 poskytla 68 mg /88 %/ opticky čistého metylesteru 2-/2-fluor-4-bifenyl/propionové kyseliny olejovité konzistence, $[\alpha]_D = -49,0^\circ / 0,88 \%$, chloroform/.

P ř í k l a d 8

Směs 1,9 g 4-isobutylfenypropionové kyseliny, 4,7 g oxalylchloridu a 30 ml toluenu bylo zahříváno 2 hodiny k varu, odpařena k suchu a zbytek byl rozpuštěn v 25 ml dichlore-tanu. Za chlazení ledem bylo přidáno 1,40 g triethylaminu a 2,40 g 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glukofuranosy a směs byla míchána 48 hodin při 20 °C. Po zpracování reakční směsi jako v příkladě 6 bylo získáno 3,678 g /89 %/ směsi diastereomerních esterů obecného vzorce I, kde Ar = 4-isobutylfeny a R = 1,2:5,6-di-O-isopropylidenglukofuranosový zbytek, teploty tání 60 až 72 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Opticky aktivní estery monosacharidů 2-arylpropionových kyselin obecného vzorce I,



kde

Ar značí 4-isobutylfeny, 2-fluor-4-bifenyl, 6-metoxy-2-naftyl,

R značí 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-aldofuranosový zbytek

s konfigurací allo- nebo gluko-.

2. Způsob výroby esterů monosacharidů 2-arylpropionových kyselin podle bodu 1, vyznače-ný tím, že se na racemický halogenid nebo anhydrid kyseliny obecného vzorce II,



kde Ar má shora uvedený význam,
působí 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-aldofuranosidem vzorce III s konfigurací allo- nebo
gluko- při teplotě 10 až 40 °C v prostředí pyridinu nebo triethylaminu, popřípadě za přítom-
nosti katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu po dobu 10 až 50 hodin, načež se po
zředění reakční směsi vodou isoluje extrakcí organickým rozpouštědlem racemická směs
esterů monosacharidů obecného vzorce I, z které se popřípadě frakční krystalizací získá
čistý diastereoisomerní ester obecného vzorce I.

1 výkres

249459

III

