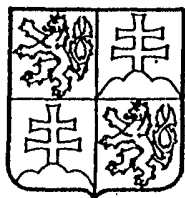


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

269 407

(11)

(13) B 1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 333/22

(21) PV 6121-88.G
(22) Přihlášeno 14 09 88

(40) Zveřejněno 12 09 89
(45) Vydáno 22 01 91

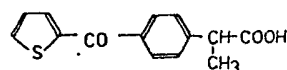
(75) Autor vynálezu

SVOBODA JIŘÍ ing. CSc.,
PALEČEK JAROSLAV doc.ing. CSc.,
DĚDEK VÁCLAV prof.ing. CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik
HAMPL FRANTIŠEK ing. CSc., PRAHA
HÁJEK JIŘÍ ing.,
ŽÁK BOHUMIL ing.
VESELÝ IVAN ing. CSc., NERATOVICE
VOTAVA VLADIMÍR ing., PRAHA

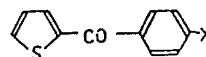
(54)

Způsob výroby suprofenu

(57) Způsob výroby suprofenu vzorce I působením fenyl-2-thienylketonu na aniont diethylmethylmalonátu vzorce III, který se generuje in situ pomocí sodíku nebo hydridu sodného v prostředí dipolárního aprotického rozpouštědla, extrakcí získaného esteru vzorce IV organickým rozpouštědlem a následující hydrolýzou a dekarboxylací spočívá v tom, že se působí fenyl-2-thienylketonem obecného vzorce II, kde X značí brom nebo nitroskupinu, na aniont diethylmalonátu vzorce III, načež se po ukončení reakce reakční směs zředí vodou, extrakcí organickým rozpouštědlem se získá surový ester vzorce IV, který se převede na dvojsodnou sůl substituované malonové kyseliny, z které se odstraní nečistoty extrakcí, načež se vodný roztok dvojsodné soli substituované malonové kyseliny po okysování a zahřátí převede na suprofen vzorce I.



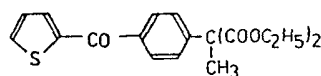
I



II



III



IV

Vynález se týká způsobu výroby suprofonu vzorce I. Uvedená látka vzorce I patří mezi skupinu nesteroidních protizánětlivých léčiv na bázi arylalkanových kyselin (Čs. Farmacie 29, 309 (1980)). Její analgetický (Drugs 30, 514 (1985), Curr. Ther. Res. 36, 245 (1984), Arzneim. Forsch. 33, 1327 (1983)) a antipyretický účinek (Arzneim. Forsch. 36, 959, 965 (1986)) lze využít k potlačení akutních bolestí, zvláště v pooperačních stavech a jako účinné antipyretikum u dětí.

Dosavadní způsob výroby kyseliny vzorce I (Arzneim. Forsch. 25, 1495 (1975), špaň. pat. spisy 508 704, 524 225, zveř. eur. pat. přihl. 14 440, Jpn. Kokai Tokkyo Koho 7976 573, 80 104 216, DOS 2 746 754) spočívají v mnohastupňových syntézách, které jsou z ekonomického, technologického i ekologického hlediska málo výhodné. Další způsoby využívající v některém z reakčních stupňů organokovových činidel (rak. pat. spis 363 069, Jpn. Kokai Koho 82 28 709, bel. pat. 875 059, zveř. NL pat. přihl. 76 06 830, Arzneim. Forsch. 25, 1495 (1975)) nepřinášejí významné zlepšení pro obtížnou zvládnutelnost v technologických podmínkách. Některé technologicky využívané způsoby (Arzneim. Forsch. 25, 1495 (1975), špaň. pat. spisy 485 932, 539 196) chrání aromatickou nukleofilní substituci 4-fluor-fenyl-2-thienylketonu aniontem generovaným basickými činidly v prostředí dipolárních aprotických rozpouštědel z diethyl-methylmalonátu vzorce III, přičemž poměr reagujících složek je 1:1. Vznikající ester vzorce IV poskytuje po alkalické hydrolýze a následné kyselé katalyzované dekarboxylaci cílovou sloučeninu obecného vzorce I. Nevýhodou těchto postupů je nejen nízká konverze 4-fluor-fenyl-2-thienylketonu a jeho prakticky neproveditelná regenerace, ale i s tím související celkově nízký výtěžek esteru vzorce IV. Společně s obtížnou a pracnou syntézou fluorfenonu, vyplývající z nesnadného zavedení atomu fluoru do aromatického jádra, činí tyto způsoby také ekonomicky značně nevýhodné.

Na tyto způsoby navazuje v kladném smyslu způsob podle vynálezu, který výše uvedené nevýhody podstatným způsobem omezuje. Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že aniontem methylmalonátu vzorce III generovaným nasickými činidly s výhodou sodíkem nebo hydridem sodným v prostředí organického rozpouštědla s výhodou dimethylformamidu, hexamethylfosfortriamidu, dimethylsulfoxidu, se působí na snadno dostupný fenyl-2-thienylketon (J. Org. Chem. 17, 705 (1952), Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 69, 1083 (1953)) obecného vzorce II, kde X značí brom nebo nitroskupinu při teplotě 40 až 140 °C, s výhodou 80 až 100 °C, načež se po ukončení reakci reakční směs zředí 5 až 10 násobným množstvím ledové vody a surový diester vzorce IV se izoluje extrakcí organickým rozpouštědlem, jako toluenem, benzenem, xylenem, chloroformem. Po odpaření rozpouštědla se na surový diester vzorce IV působí hydroxidem sodným za vzniku dvojsodné soli substituované malonové kyseliny, z které se odstraní nečistoty extrakcí chlorovaným uhlovodíkem, například chloroformem, načež se vodný roztok dvojsodné soli substituované malonové kyseliny po okyselení a zahřátí na 80 až 120 °C převede na kyselinu vzorce I, která se přečistí krystalizací.

Výhodou způsobu podle vynálezu je snadná příprava ketonu obecného vzorce II, kde X = Br, NO₂ a snadná izolace čistého produktu.

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

P ř í k l a d 1

Ke směsi 10,6 g, tj. 0,33 mol 75 % hydridu sodného v dimethylformamidu (100 ml) bylo za míchání v atmosféře dusíku přikapáno za míchání 58,0 g, tj. 0,33 mol malonátu vzorce III, k suspenzi bylo po 0,5 h přidáno 25,9 g, tj. 0,11 mol fenonu vzorce II, kde $X = \text{NO}_2$ a směs byla míchána 8 h při 100 °C. Po ochlazení byla rozložena ledovou vodou (500 ml), promyta toluenem a toluenový roztok odpařen. Zbytek byl hydrolyzován ve směsi 22 g hydroxidu sodného, vody (150 ml) a ethanolu (150 ml). Po 8 h zahřívání k varu byla převážná část ethanolu odpařena, zbytek byl zředěn vodou, promyt chloroformem a po okyselení vodného roztoku kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 byla surová kyselina vzorce I extrahována toluenem. Po zahuštění toluenového roztoku byla surová kyselina vzorce I (23 %) přečištěna jednoduchou krystalizací z acetonitrilu; byl získán analyticky čistý produkt vzorce I, t.t. 124 až 125 °C.

P ř í k l a d 2

Stejným způsobem jako v příkladu 1 byla z 29,6, tj. 0,11 mol ketonu vzorce II, kde $X = \text{Br}$ připravená kyselina vzorce I, která po krystalizaci z acetonitrilu poskytla analyticky čistý produkt, t.t. 124 až 125,5 °C.

P ř í k l a d 3

Ke směsi 34,4 g, což je 0,198 mol malonátu vzorce III a 50 ml dimethylformamidu bylo za míchání v atmosféře dusíku přidáno po částech 4,6 g (0,198 mol) sodíku. Ke vzniklé suspenzi bylo po 1/2 hodině přidáno 25,9 g (0,11 mol) fenonu vzorce II, kde $X = \text{NO}_2$ a směs byla míchána 10 h při 80 °C. Po ochlazení byla vlita na 250 ml směsi ledu a vody, organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla promyta toluenem. Spojené organické podíly byly odpařeny a destilační zbytek byl hydrolyzován a zpracován jako v příkladu 1. Bylo získáno 8,6 g (30 %) produktu vzorce I s t.t. 123 až 125 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby suprofeny vzorce I působením fenyl-2-thienylketonu na aniont diethylmethylmalonátu vzorce III, který se generuje in situ pomocí sodíku nebo hydridu sodného v prostředí dipolárního aprotického rozpouštědla, extrakcí získaného esteru vzorce IV organickým rozpouštědlem a následující hydrolyzou a dekarboxylací, vyznačující se tím, že se působí fenyl-2-thienylketonem obecného vzorce II, kde X značí brom nebo nitroskupinu, na aniont diethylmalonátu vzorce III v molárním poměru 1 : 1 až 3 při teplotě 40 až 140 °C, načež se po ukončené reakci reakční směs zředí vodou, extrakcí organickým rozpouštědlem se získá surový ester vzorce IV, který se působením hydroxilu sodného převede na dvojsodnou sůl substituované malonové kyseliny, z které se odstraní nečistoty extrakcí chlorovaným uhlovodíkem, například chloroformem, načež se vodný roztok dvojsodné soli substituované malonové kyseliny po okyselení a zahřátí na 80 až 120 °C převede na suprofen vzorce I.

