

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89133

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 18.11.70 (P. 162 662)

Pierwszeństwo: 01.05.70 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.74

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1977

MKP C07c 147/14
C07c 63/60

Int. Cl.² C07C 147/14
C07C 63/60

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co., Inc., Rahway, New Jersey (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowego kwasu 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenylooctowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego kwasu 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenylooctowego o właściwościach przeciwzapalnych działaniu przeciwbólowym i obniżającym gorączkę, w związku z tym jest on użyteczny w leczeniu chorób związanych z bólami, podwyższoną temperaturą ciała lub stanami zapalnymi. W leczeniu tego rodzaju schorzeń kwas 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylo-sulfinylo-benzylideno)-3-indenylo-octowy może być stosowany zewnętrznie, doustnie, doodbytniczo lub pozajelitowo w dawkach od około 0,1 mg do 60 mg na 1 kg wagi ciała dziennie (korzystnie od około 1 mg do 15 mg 1 kg wagi ciała dziennie).

Jest rzeczą oczywistą dla fachowca w tej dziedzinie, że kwas 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylo-sulfinylobenzylideno)-3-indenylo-octowy można przekształcić w izomery cis i trans za pomocą znanych metod. W izomerze cis grupa benzylidenowa położona jest pod pierścieniem fenylovym pierścienia indenylowego. Izomer cis jest chemicznie bardziej stabilny, a biologicznie bardziej aktywny od izomeru trans.

Atom siarki w kwasie 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylo-benzylideno)-3-indenylo-octowym jest asymetryczny, wobec czego kwas ten może być rozdzielony na izomery (+) i (–) za pomocą znanych metod. Kwas ten jest polimorficzny i może występować w różnych postaciach krystalicznych, wobec czego może być wyodrębniony w postaci ciał stałych, o różnych temperaturach topnienia.

Dotychczas inne kwasy 1-benzylideno-3-indenylo-octowe otrzymano za pomocą reakcji Claisena przez kondensowanie podstawionego benzaldehydu z podstawionym estrem kwasu octowego lub za pomocą reakcji Reformatsky'ego przy użyciu estru kwasu alfa-halogeno-propionowego. Przez redukcję i hydrolizę otrzymanego nienasyconego estru otrzymano kwas beta-arylo-propionowy, który po zamknięciu pierścienia przechodził w indanon. Następnie za pomocą reakcji Reformatsky'ego lub Wittiga wprowadzano boczny łańcuch a podstawnik w położeniu 1 wprowadzano do otrzymanego kwasu indenyllooctowego lub estru kwasu indenyllo-octowego przez reakcję z aromatycznym aldehydem lub ketonem o odpowiednim wzorze strukturalnym i odwodnienie.

Sposób według wynalazku polega na wprowadzeniu grupy metylosulfinylowej do kwasu 1-benzylideno-5-fluoro-2-metylo-3-indenylooctowego.

Sposób według wynalazku realizuje się w ten sposób, że kwas 1-benzylideno-5-fluoro-2-metylo-3-indenylo-

octowy o wzorze 2, w którym E oznacza wodór, niższy rodnik alkilowy lub grupę czwartorzędowej zasady amoniowej, a X oznacza grupę hydroksylową, poddaje się reakcji ogrzewając z halogenkiem metanosulfeniowym.

Poniższy przykład bliżej ilustruje wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

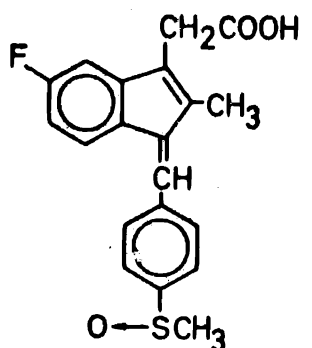
P r z y k ł a d. Kwas D-L-cis-5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenilo-octowy.

1-(p-hydroksybenzylideno)-2-metylo-5-fluoro-3-indenilo-octan metylu (30,6 g, 0,1 mola), otrzymany z reakcji 5-fluoro-2-metylo-3-indenilo-octanu metylu z p-hydroksybenzaldehydem rozpuszczono w 300 ml bezwodnego chlorku metylenu, dodano przy mieszaniu i chłodzeniu 15 ml bezwodnej trójetiloaminy, 8,26 g (0,1 mola) świeżo otrzymanego chlorku metanosulfenylu w 50 ml suchego chlorku metylenu. Po zakończeniu reakcji zawiesinę odsączono od chlorowodoru trójetiloaminy, a rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość, która składa się z 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenilo-octanu metylu rozpuszczono w 300 ml bezwodnego metanolu pod azotem, dodano 0,5 g metanolanu sodowego jako katalizatora i mieszaninę ogrzewano do wrzenia w atmosferze azotu przez 12 godzin. Po zakończeniu przegrupowania mieszaninę rozcieńczono wodą i dodano wystarczającą ilość wodorotlenku sodowego, aby zhydrolizować ester.

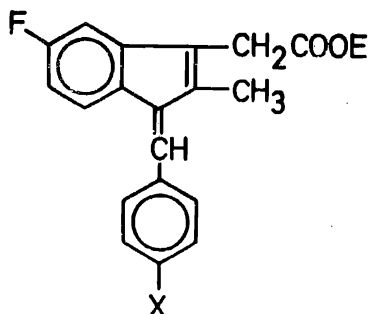
Surowy produkt wytrącono przez zakwaszenie i oczyszczono przez krystalizację. Temperatura topnienia wynosi 184–186°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowego kwasu 5-fluoro-2-metylo-1-(p-metylosulfinylobenzylideno)-3-indenilo-octowego o wzorze 1, z n a m i e n n y t y m, że kwas 1-benzylideno-5-fluoro-2-metylo-3-indenilo-octowy o wzorze 2, w którym E oznacza wodór, niższy rodnik alkilowy lub grupę czwartorzędowej zasady amoniowej, a X oznacza grupę hydroksylową, poddaje się reakcji, ogrzewając z halogenkiem metanosulfeniowym.



Wzór 1



Wzór 2