



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

261332

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 10 09 87

(21) PV 6536-87.C

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 69/612

(40) Zveřejněno 15 06 88

(45) Vydáno 15 06 89

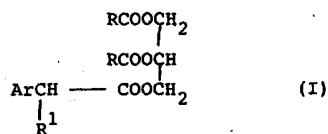
(75)

Autor vynálezu

SVOBODA JIŘÍ ing. CSc., PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

(54) Estery arylalkanových kyselin s 1,2-diglyceridy a způsob jejich výroby

Estery arylalkanových kyselin s 1,2-diglyceridy obecného vzorce I, kde R značí uhlíkatý řetězec nasycený nebo nenasycený mastné kyseliny obsahující 11 až 19 atomů uhlíku, R¹ značí vodík nebo methyl, Ar značí 4-isobutylfenyl-, 6-methoxy-2-naftyl-, 2-fluor-4-bifenyl- nebo 1-(4-chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-yl/-skupinu, patří do skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv. Způsob jejich výroby spočívá v tom, že se na substituované arylalkanové kyseliny obecného vzorce II, kde Ar a R¹ mají shora uvedený význam, ve formě halogenidu působí 1,2-diglyceridem obecného vzorce III, kde R má shora uvedený význam, při teplotě 0 až 50 °C v prostředí terciárního aminu s výhodou pyridinu, triethylaminu, ethyldiisopropylaminu popřípadě za přítomnosti katalytického množství 4-dimethylamino- nebo 4-dibutylaminopyridinu po dobu 1 až 12 hodin, načež se po zředění reakční směsí vodou, případně po předchozím oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku, izoluje extrakcí organickým rozpouštědlem produkt obecného vzorce I.



Vynález se týká esterů arylalkanových kyselin s 1,2-diglyceridy obecného vzorce I,



kde R značí uhlíkatý řetězec nasycené nebo nenasycené mastné kyseliny obsahující 11 až 19 atomů uhlíku,

R^1 značí vodík nebo methyl

Ar značí 4-isobutylfenyl-, 6-methoxy-2-naftyl-, 2-fluor-4-bifenylyl- nebo 1-(4-chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-yl)-skupinu.

Uvedené estery obecného vzorce I patří do skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv (Čs. farmacie 29, 309 (1980); Chronicles of Drugs Discovery, J. Wiley, New York 1981; J. Pharm. Sci, 73, 579 (1984)). V řadě případů bylo prokázáno, že estery 2-arylalkanových kyselin vykazují vyšší analgetickou a protizánětlivou účinnost než volné kyseliny. NSR pat. spis Ger. Offen. 3 043 712 chrání ftalidylestery arylalkanových kyselin jako ftalidyl-3-(4-isobutylfenyl)propionát, ftalidyl-d-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát, ftalidyl-2-(3-benzoylfenyl)propionát a další. Tyto látky vykazují prokazatelně vyšší protizánětlivou a analgetickou účinnost než odpovídající matečné kyseliny, a to i v lékových formách. Ve švýcarských patentních spisech 579 051 a 594 625 jsou chráněny (2-pyridyl)methyl-, (3-pyridyl)methyl-, (4-pyridyl)methyl-, 3-(4-pyridyl)propylestery kyseliny o-(2,6-dichloranilino)fenyloctové a dalších příbuzných kyselin, které vedle protizánětlivých a analgetických účinků se osvědčily jako filtry proti nebezpečnému krátkovlnnému slunečnímu záření. Zvláště výrazná analgetická účinnost (Euro pat. spis 166 135) byla prokázána u 4-(2-hydroxy-2-propyl)-1-(cyklohexen-1-yl)-methylesteru kyseliny 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové, který mimoto vykazuje 3krát vyšší toleranci na gastrointestinální trakt. V belg. pat. spise 887 460 jsou chráněny estery polyethylenglykolů s arylpropionovými kyselinami se srovnatelnou účinností matečných kyselin, ale s protražovanými účinky. Do stejné skupiny přísluší i 2,3,4,6-tetraacetyl-1-/2-(4-isobutylfenyl)propionyl-/beta-D-glukopyranosa a 2,3,4,6-tetraacetyl-1-/2-(6-methoxy-2-naftyl)-propionyl-/beta-D-glukopyranosa (Indian. J. Chem., Sect. B 25B, 337 (1986)). Další terapeutické použití (Euro pat. 70 717) našly také při léčení akutního respiračního syndromu. V poslední době (Folia pharmacol. japon. 88, 33-40, 77-84 a 205-213 (1986)) byly do klinické praxe zavedeny nové estery 1-(4-chlorbenzoyl)-5-methoxy-3-methylindol-3-yloctové kyseliny s protizánětlivou účinností volné kyseliny (léčivo indomethacin), ale s podstatně nižším ulcerogenním účinkem (1/7 až 1/10 indomethacinu) vedle menšího inhibičního účinku na biosyntézu prostaglandinů.

Způsob výroby esterů arylalkanových kyselin s 1,2-diglyceridy obecného vzorce I podle vynálezu spočívá v tom, že se na snadno dostupné substituované arylalkanové kyseliny obecného vzorce II



kde Ar a R^1 mají shora uvedený význam, ve formě halogenidu působí 1,2-diglyceridem obecného vzorce III:



kde R má shora uvedený význam,

za míchání při teplotě reakční směsi 0 až 50 °C v prostředí terciárního aminu s výhodou pyridinu, triethylaminu, ethyldiisopropylaminu, popřípadě za přítomnosti katalytického množství 4-dimethylamino-, nebo 4-dibutylaminopyridinu po dobu 1 až 12 hodin. Průběh reakce

je možné sledovat pomocí chromatografických metod, zvláště pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Po ukončení reakce se reakční směs zředí vodou, případně po předchozím odpaření části rozpouštědla za sníženého tlaku, vodná fáze se extrahuje organickým rozpouštědlem jako dichlormethan, 1,2-dichlorethan nebo toluen, spojené organické podíly se promyjí zředěným roztokem minerální kyseliny, s výhodou kyseliny chlorovodíkové nebo sírové, vysuší a rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku. Získá se ester obecného vzorce I.

Vynález a jeho účinky jsou demonstrovány na několika příkladech.

P ř í k l a d 1

Směs 5,4 g kyseliny obecného vzorce II, kde Ar značí 4-isobutylfenyl, R^1 značí CH_3 , 6,2 g thionylchloridu v 50 ml toluenu byla zahřívána 3 hodiny k varu, odpařena k suchu a zbytek byl rozpuštěn ve 20 ml pyridinu. Tento roztok byl během 30 minut přikapán za míchání k roztoku 10 g alkoholu vzorce III, kde R značí alkyl $C_{15}H_{31}$, ve 20 ml pyridinu při 0 °C. Pak byla směs míchána 6 hodin při 20 °C, rozložena ledovou vodou, promyta 3x 100 ml 1,2-dichlorethanu. Organický roztok byl promyt vodou, 5 % hmot. kyselinou sírovou, 5 % hmot. NaOH, vodou a vysušen bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek přečištěn sloupcovou chromatografií. Bylo získáno 9,3 g (70 %) glyceridu obecného vzorce I, kde Ar, R^1 a R mají výše uvedený význam, teploty tání 44 až 46 °C. 1H NMR spektrum ($CDCl_3$, delta): 0,88 t (CH_3), 1,26 s (CH_2), 1,50 d (CH_3), 1,63 m (CH_2), 1,84 m (CH), 2,25 t (CH_2), 2,30 t (CH_2), 2,44 d (CH_2), 3,70 q (CH), 4,08 m, 4,23 m, 4,30 m (CH_2), 5,24 m (CH), 7,09 d a 7,18 d (jádro).

P ř í k l a d 2

Stejným způsobem jako v příkladu 1 bylo z 6,5 g kyseliny obecného vzorce II, kde Ar značí 2-fluor-4-bifenyl, $R^1 = CH_3$, 6,2 g thionylchloridu v toluenu připraven odpovídající chlorid, který byl rozpuštěn ve 20 ml CH_2Cl_2 . Roztok byl za míchání při 0 °C přikapán ke směsi 10 g alkoholu vzorce III, kde R značí uhlíkatý zbytek $C_{15}H_{31}$, 4 g triethylaminu, 0,1 g 4-dimethylaminopyridinu a 30 ml CH_2Cl_2 . Po 3 hodinách byla reakční směs rozložena vodou a zpracována jako v příkladu 1. Bylo získáno 9,1 g (65 %) esteru obecného vzorce I, kde Ar značí 2-fluor-4-bifenyl, $R^1 = CH_3$ a $R = C_{15}H_{31}$, teploty tání 46 až 48 °C. 1H NMR spektrum ($CDCl_3$, delta): 0,88 t (CH_3), 1,26 s (CH_2), 1,54 d (CH_3), 1,60 m (CH_2), 2,25 m (CH_2), 3,77 q (CH), 4,11 m, 4,21 m, 4,31 m (CH_2), 5,28 m (CH), 7,10 až 7,55 m (jádro).

P ř í k l a d 3

Stejným způsobem jako v příkladu 1 byl z 3,45 g kyseliny obecného vzorce II, kde Ar značí 6-methoxy-2-naftyl, $R^1 = CH_3$, 2,7 g thionylchloridu v toluenu připraven chlorid, který byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 . Roztok byl za míchání při 0 °C přikapán ke směsi 6,21 g alkoholu vzorce III, kde R značí uhlíkatý zbytek olejové kyseliny, tj. cis-8-heptadecenyl, 2,5 g ethyldiisopropylaminu, 0,1 g 4-dimethylaminopyridinu v 50 ml dichlormethanu. Po 3 hodinách byla reakční směs zpracována jako v příkladu 1. Bylo získáno 5,7 g (68 %) esteru obecného vzorce I, kde Ar značí 6-methoxy-2-naftyl, $R^1 = CH_3$ a R značí uhlíkatý zbytek cis-8-heptadecenyl, jako olej. 1H NMR spektrum ($COCl_3$, delta): 0,88 t (CH_3), 1,26 s (CH_2), 1,53 d (CH_3), 1,58 m (CH_2), 2,25 t (CH_2), 2,30 t (CH_2), 3,75 q (CH), 3,98 s (OCH_3), 4,10 m, 4,21 m, 4,30 m (CH_2), 5,28 m (CH), 5,39 m (CH=CH), 7,08 až 7,74 m (jádro).

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Estery arylalkanových kyselin s 1,2-diglyceridy obecného vzorce I,



kde R značí uhlíkatý řetězec nasycené nebo nenasycené mastné kyseliny obsahující 11 až 19 atomů uhlíku,
 R^1 značí vodík nebo methyl,
 Ar značí 4-isobutylfenyl-, 6-methoxy-2-naftyl-, 2-fluor-4-bifenylyl-, nebo /1-(4-chlor-benzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-yl/-skupinu.

2. Způsob výroby esterů arylalkanových kyselin s 1,2-diglyceridy obecného vzorce I podle bodu 1 vyznačený tím, že se na substituované arylalkanové kyseliny obecného vzorce II



kde Ar a R^1 mají shora uvedený význam, ve formě halogenidu působí 1,2-diglyceridem obecného vzorce III



kde R má shora uvedený význam,
 při teplotě 0 až 50 °C v prostředí terciárního aminu s výhodou pyridinu, triethylaminu, ethyl-diisopropylaminu popřípadě za přítomnosti katalytického množství 4-dimethylamino- nebo 4-dibutylaminopyridinu po dobu 1 až 12 hodin, načež se po zředění reakční směsi vodou, případně po předchozím oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku, izoluje extrakcí organickým rozpouštědlem produkt obecného vzorce I.