

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU 268 395

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(21) PV 3935-88.1
(22) Přihlášeno 07 06 88

(40) Zveřejněno 14 08 89
(45) Vydáno 31 07 90

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 333/16
C 07 D 333/22

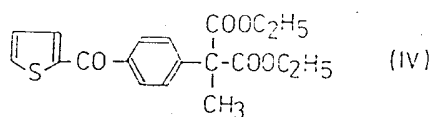
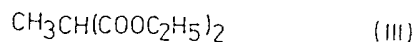
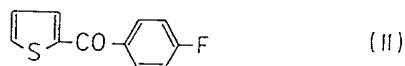
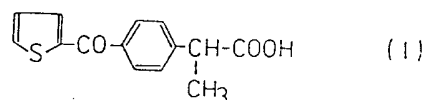
(75)
Autor vynálezu

SVOBODA JIŘÍ ing. CSc., PALEČEK JAROSLAV
doc. ing. CSc., DĚDEK VÁCLAV prof. ing.
CSc., MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, VOTAVA
VLADIMÍR ing., HAMPL FRANTIŠEK ing. CSc.,
PRAHA, HÁJEK JIŘÍ ing., DRAHOŇOVSKÝ JAN
RNDr., NERATOVICE, STANĚK JAN ing., PRAHA

(54)

Způsob výroby 2-/4-12-thenoylfenyl/-
propionové kyseliny

(57) Způsob výroby 2-/4-12-thenoylfenyl/-
propionové kyseliny vzorce I z 4-fluorfe-
nyl-2-thienylketonu vzorce II působením
aniontu generovaného z diethyl-methylma-
lonátu vzorce III působením hydridu sod-
ného v prostředí dipolárního aprotického
rozpouštědla při teplotě 80 až 100 °C
spočívá v tom, že molární poměr ketonu
vzorce II a diethyl-methylmalonátu vzor-
ce III je v rozmezí 1 : 1,5 až 3, načež
se po ukončení reakce reakční směs zředí
vodou, extrakcí organickým rozpouštědlem
se izoluje diethyl/4-12-thenoylfenyl/-
methylmalonát vzorce IV, který po hydro-
lyze a dekarboxylaci poskytne kyselinu
vzorce I.



Vynález se týká způsobu výroby 2-/4-12-thenoyl|fenyl|proptonové kyseliny vzorce I. Uvedená kyselina vzorce I patří do skupiny arylpropionových kyselin, které reprezentují jednu z významných tříd nesteroidních protizánětlivých látek /Česk. Farm. 29, 309 [1980]/. Mimoto vykazuje významný antipyretický /Arzneim. Forsch. 36, 959, 965 [1986]/ a analgetický účinek /Drugs 30, 514 [1985], Curr. Ther. Res. 36, 245 [1984, Arzneim. Forsch. 33, 1327 [1983]/. Terapeuticky je využívána k potlačení pooperačních bolestí a v některých případech se osvědčila jako účinné antipyretikum pro děti.

Dosavadní způsoby výroby kyseliny vzorce I /Arzneim. Forsch. 25, 1495 [1975], špaň. pat. spisy 508 704, 524 225, Europatent 14 440, Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79 76 573, 80 104 216, Ger. Offen. 2 746 754/ jsou založeny na mnohastupňových syntézách, které jsou z technologického, ekonomického a ekologického hlediska málo výhodné. Také postupy, které využívají v některém z reakčních stupňů organokovových činidel /Rak. pat. spis 363 069, Jpn. Kokai Tokkyo Koho 82 28 709, Belg. 875 059, Neth. Appl. 76 06 830, Arzneim. Forsch. 25, 1495 [1975]/ nepřinesly významný pokrok. Z technologického hlediska jsou obtížně proveditelné, mimoto vyžadují ve většině případů použití vysoce hořlavých rozpouštědel. Určité zlepšení představují způsoby /Arzneim. Forsch. 25, 1495 [1975], špaň. pat. spisy 485 932, 539 106/ vycházející z 4-fluorfenyl-2-thienylketonu vzorce II, který reakcí s karbaniontem generovaným z diethyl-methylmalonátu vzorce III působením silnýchází v prostředí aprotických dipolárních rozpouštědel poskytne ester vzorce IV. Při těchto postupech se používá akvemilárních množství reagujících složek. Získaný ester se běžným způsobem, tj. alkalickou hydrolýzou a následnou kyselé katalyzovanou dekarboxylací převede na žádanou kyselinu vzorce I. Podstatnou nevýhodou těchto známých postupů je nízká konverze relativně obtížně dostupného ketonu vzorce II, který se nedaří z reakční směsi regenerovat. Tato skutečnost má za následek vznik značného množství obtížně likvidovatelného odpadu. Dále má podstatný vliv na celkově nízký výtěžek kyseliny vzorce I, který je 23 %. Z těchto důvodů jsou v tomto provedení uvedené způsoby ekonomicky značně nevýhodné.

Na tyto známé postupy navazuje způsob podle vynálezu, který spočívá v tom, že se na 4-fluorfenyl-2-thienylketon vzorce II působí 1,5 až 3 molární přebytkem aniontu diethyl-methylmalonátu generovaného působením hydridu sodného v prostředí aprotického dipolárního rozpouštědla na diethyl-methylmalonát vzorce III při teplotě 80 až 100 °C. Po ukončení reakce, jejíž průběh se snadno sleduje tenkovrstvou chromatografií, se reakční směs zředí vodou a produkt se extrahuje do organického rozpouštědla, s výhodou toluenu, chloroformu nebo dichlorethanu. Po odpaření rozpouštědel za sníženého tlaku získaný surový tiethyl/4-12-theonoyl|fenyl|-methylmalonát vzorce IV poskytne po alkalické hydrolýze a kyselé katalyzované dekarboxylací žádanou kyselinu vzorce I v dobrém výtěžku 56 % vztaženo na výchozí keton vzorce II.

Výhodou způsobu podle vynálezu je, že se podstatně zvyšuje výtěžek 2-/4-12-thenoyl|fenyl|propionové kyseliny vzorce I. Stoupne reakční rychlost a konverze výchozího ketonu vzorce II. Dále se podstatně zkrátí reakční doba a sníží množství balastních látek. Jednostupňový proces, nevyžadující složité aparatury, s minimální spotřebou pomocných chemikálií a rozpouštědel, která lze regenerovat, je z ekonomického i ekologického hlediska velmi výhodný.

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

Příklad 1

Ke směsi 10,6 g 75 % hydridu sodného v hexamethylfosfortriamidu /100 ml/ bylo za míchání v atmosféře dusíku přikapáno 58,0 g malonátu vzorce III. Po 30 min. bylo přidáno 23,0 g ketonu vzorce II a směs byla míchána 8 h při 90 až 100 °C, po ochlazení rozložena přidáním 300 ml vody, extrahována toluenem /3 x 150 ml/ a toluenový roz-

tok odpařen. Zbytek byl hydrolyzován ve směsi 44 g hydroxidu sodného, vody /300 ml/ a ethanolu /300 ml/. Po 8 h byla směs zředěna vodou /300 ml/, promyta chloroformem /3 x 100 ml/ a po okyselení vodné vrstvy kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 byl produkt vzorce I extrahován toluenem /4 x 150 ml/ a po odpaření bylo krystalizací z acetonitrilu získáno 16,1 g /56 %/ kyseliny vzorce I, t.t. 124 až 125 °C.

Příklad 2

Stejným způsobem jako v příkladu 1 bylo z 21,2 g 75 % hydridu sodného v 250 ml dimethylformamidu, 77,3 g malonátu vzorce III a 46 g ketonu vzorce II po hydrolýze surového esteru vzorce IV ve směsi 59 g hydroxidu sodného, vody /500 ml/ a ethanolu /500 ml/ a následném okyselení kyselinou chlorovodíkovou získáno 30,4 g kyseliny vzorce I /53 %/, t.t. 124 až 125,5 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 2-(4-(2-thenoyl)fenyl)propionové kyseliny vzorce I z 4-fluorfenyl-2-thienylketonu vzorce II působením aniontu generovaného z diethyl-methylmalonátu vzorce III



/III/

působením hydridu sodného v prostředí dipolárního aprotického rozpouštědla při teplotě 80 až 100 °C, vyznačující se tím, že molární poměr 4-fluorfenyl-2-thienylketonu vzorce II a diethyl-methylmalonátu vzorce III je v rozmezí 1 : 1,5 až 3, potom se po ukončení reakce reakční směs zředí vodou, extrakcí organickým rozpouštědlem se izoluje diethyl/4-(2-thenoyl)fenyl/-methylmalonát vzorce IV, který po hydrolýze a dekarboxylaci poskytne kyselinu vzorce I.

1 výkres

