



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11) 263921

(13) B1

(21) PV 6535-87.A
(22) Přihlášeno 10 09 87

(40) Zveřejněno 16 09 88
(45) Vydáno 15 07 89

(51) Int. Cl. 4
C 07 C 69/612

(75)
Autor vynálezu

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

(54) Estery 2-arylpropionových kyselin

(57) Estery 2-arylpropionových kyselin, kde arylskupina značí 4-isobutylfenyl, 6-methoxy-2-naftyl nebo 2-fluor-4-bifenylyl s diglyceridy z přírodních zdrojů, jejichž poměr 1,2- : 1,3-diglyceridu je 1 : 2 až 2,5 a obsah nasycených mastných kyselin C₁₆ až C₁₈ je 3 až 50 % hmot., a nenasyčených mastných kyselin C₁₆ až C₂₂ je 30 až 97 % hmot. jsou substance s potenciálními protizánětlivými účinky. Připravují se působením halogenidu 2-arylpropionové kyseliny, kde arylskupina má vpředu uvedený význam, na diglycerid vpředu uvedeného složení, při teplotě 0 až 50 °C v prostředí organického rozpouštědla s výhodou dichlormethanu, 1,2-dichlorethanu nebo toluenu v přítomnosti terciárního aminu s výhodou pyridinu nebo triethylaminu popřípadě za přítomnosti katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu po dobu 1 až 12 h, načež se po zředění reakční směsi vodou, izoluje po odpaření organického rozpouštědla ester arylpropionové kyseliny.

Vynález se týká esterů 2-arylpropionových kyselin, kde arylskupina značí 4-isobutylfenyl, 6-methoxy-2-naftyl nebo 2-fluor-4-bifenyl s diglyceridy z přírodních zdrojů, jejichž poměr 1,2- : 1,3-diglyceridu je 1 : 2 až 2,5 a obsah nasycených mastných kyselin C_{16} až C_{18} je 3 až 50 % hmot. a nenasyčených mastných kyselin C_{16} až C_{22} je 30 až 97 proc. hmot. připravených působením halogenidu 2-arylpropionové kyseliny, kde arylskupina má vpředu uvedený význam, na diglycerid vpředu uvedeného složení, za míchání při teplotě reakční směsi 0 až 50 °C v prostředí terciárního amínu s výhodou pyridinu, triethylaminu, popřípadě v přítomnosti katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu v organickém rozpouštědle, s výhodou dichlormethanu, 1,2-dichlorethanu, toluenu po dobu 1 až 12 hodin. Průběh reakce je možné sledovat chromatografií na tenké vrstvě. Jako diglyceridy se používají diglyceridy získané z olivového, řepkového nebo slunečnicového oleje, rybího tuku, sádla nebo loje. Zvláště výhodné jsou diglyceridy získané z řepkového a slunečnicového oleje, které obsahují zvýšené množství vázaných esenciálních nenasyčených mastných kyselin. Po ukončení reakce se reakční směs zředí vodou, vodná fáze se promyje organickým rozpouštědlem, 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 arylalkanové kyseliny.

Přítomnost substituovaného zbytku 2-arylpropionové kyseliny v těchto esterech z nich tvoří substance s potenciálními protizánětlivými účinky. [Chronicles of Drug Discovery, J. Wiley, New York 1981; J. Pharm. Sci. 73, 579 [1984]]. V řadě případů bylo prokázáno, že estery 2-arylpropionových kyselin vykazují vyšší analgetickou a protizánětlivou účinnost než volné kyseliny, DE-OS 3 043 712 chrání ftalidylestery arylalkanových kyselin jako ftalidyl-2-(4-isobutylfenyl)propionát, ftalidyl-d-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionát, ftalidyl-2-(3-benzoylphenyl)propionát a další. Tyto látky vykazují vyšší protizánětlivou účinnost než odpovídající matečné kyseliny, a to i v lékových formách. Ve švýcarských patentových spisech 579 051 a 594 625 jsou chráněny (2-pyridyl)-methyl-, (3-pyridyl)methyl- a (4-pyridylmethyl)-, 3-(4-pyridyl)propylestery kyseliny -(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 (evropský patentový spis 166 135) byla prokázána u [4-(2-hydroxy-2-propyl)-1-cyklohexenyl]methylesteru kyseliny 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové, který mimoto vykazuje 3× vyšší toleranci na gastrointestinální trakt. V belgickém pat. spisu 887 460 jsou chráněny estery polye-

thylenglykolů 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]-β-D-glukopyranosa a 2,3,4,6-tetraacetyl-1-[2-(6-methoxy-2-naftyl)propionyl]-β-D-glukopyranosa (Indian J. Chem., Sect. B 25B, 337 [1986]). Další terapeutické použití (evropský pat. spis 70 717) našly také při léčení akutního respiračního syndromu. V poslední době (Folia pharmacol. japon. 88, 33—40, 77—84, 205—213 [1986]) byly do klinické praxe zavedeny nové estery 1-(4-chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-yloctové kyseliny s protizánětlivou účinností volné kyseliny (léčivo indomethacin), ale s podstatně nižším ulcerogenním účinkem (1/7 až 1/10) vedle menšího inhibičního účinku na biosyntézu prostaglandinů.

Výhodou použití směsných diglyceridů podle vynálezu je jejich snadná dostupnost. V lidském organismu jsou snadno metabolizovány a současně tvoří významnou součást potravy. Jejich dostatek umožňuje syntézu řady biologicky významných katalyzátorů, jako jsou prostaglandiny a leukotrieny. U vázaných nenasyčených kyselin se dále předpokládá, že působí jako významná složka proti ateroskleróze.

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

Příklad 1

Směs 1,15 g 2-arylpropionové kyseliny, kde arylskupina značí 4-isobutylfenyl, 1,42 g oxalychloridu a 30 ml toluenu byla zahřívána k varu 3 h, po odpaření k suchu byl zbytek rozpuštěn v 30 ml dichlormethanu. Tento roztok byl během 30 min. přikapán při 0 °C ke směsi 0,61 g triethylaminu, 0,1 g 4-dimethylaminopyridinu, 1,85 g diglyceridu získaného z řepkového oleje a 20 ml dichlormethanu. Reakční směs byla míchána 12 h při 20 °C, zředěna vodou, organická vrstva oddělena, vodná promyta dichlormethanem. Spojené organické roztoky byly promyty 5% kyselinou chlorovodíkovou, vodou a vysušeny bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření bylo získáno 2,30 g (95 %) esteru 2-arylpropionové kyseliny, kde arylskupina má shora uvedený význam jako olej.

Infračervené spektrum (chloroform, cm^{-1}):
3 020 m, 2 940 s, 2 865 s, 1 740 s, 1 520 m,
1 472 m, 1 170 s, 1 100 m, 1 034 m.

Chromatografie na tenké vrstvě (silikagel Merck, eluens toluen-ether 8 : 2 a toluen).

R_f 0,9 a 0,35.

Příklad 2

Směs 1,1 g 2-arylpropionové kyseliny, kde arylskupina značí 2-fluor-4-bifenylyl, 1,2 g thionylchloridu a 30 ml benzenu byla zahřívána k varu 3 h, po odpaření byl zbytek rozpuštěn v 10 ml toluenu. Roztok byl přikapán k chladnému roztoku 0,4 g pyridinu, 30 ml toluenu, a 1,85 g diglyceridu získaného ze slunečnicového oleje. Směs byla zahřívána 6 h na 40 °C, po ochlazení zředěna vodou. Vodná vrstva byla promyta toluenem, spojené organické podíly byly promyty kyselinou sírovou (5 %), vodou a vysušeny bez-

vodým síranem hořečnatým. Po odpaření bylo získáno 2,20 g (90 %) esteru 2-arylpropionové kyseliny, kde arylskupina má shora uvedený význam jako olej.

Infračervené spektrum (chloroform, cm^{-1}):
3 020 m, 2 940 s, 2 865 s, 1 740 s, 1 628 w,
1 588 w, 1 520 w, 1 488 m, 1 472 m, 1 425 m, 1 095 m, 1 075 m.

Chromatografie na tenké vrstvě (silikagel Merck), (eluens toluen-ether 8 : 2, toluen).

R_f 0,9 a 0,35.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Estery 2-arylpropionových kyselin, kde arylskupina značí 4-isobutylfenyl, 6-methoxy-2-naftyl a 2-fluor-4-bifenylyl s diglyceridy z přírodních zdrojů, jejichž poměr 1,2- : 1,3-diglyceridu je 1 : 2 až 2,5 a obsah nasyčených mastných kyselin C_{16} až C_{18} je 3 až 50 proc. hmot. a nenasycených mastných kyselin C_{16} až C_{22} je 30 až 97 % hmot., připravitelné působením halogenidu 2-arylpropionové kyseliny, kde arylskupina má vpředu uvedený význam, na diglycerid vpředu uve-

deného složení, při teplotě 0 až 50 °C v prostředí organického rozpouštědla s výhodou dichlormethanu, 1,2-dichlorethanu nebo toluenu v přítomnosti terciárního aminu s výhodou pyridinu nebo triethylaminu popřípadě za přítomnosti katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu po dobu 1 až 12 h, zředěním reakční směsi vodou a izolací esteru arylpropionové kyseliny po odpaření organického rozpouštědla.