



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

258296

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 307/16

(22) Přihlášeno 26 02 87

(21) PV 1302-87.E

(40) Zveřejněno 12 11 87

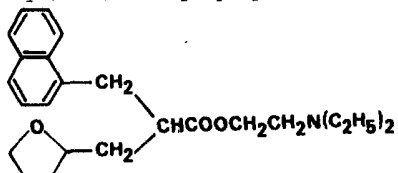
(45) Vydáno 14 04 89

(75)
Autor vynálezu

VALENTA VLADIMÍR ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV ing. dr. DrSc.,
MILLER VLADIMÍR RNDr. CSc., PRAHA

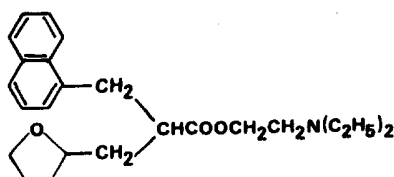
(54) Způsob přípravy 2-diethylaminoethylesteru kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)-propionové

Řešení spadá do oboru syntézy léčiv.
Jeho předmětem je způsob přípravy 2-diethyl-
aminoethyl-esteru kyseliny 2-(tetrahydrofurfur-
furyl)-3-(1-naftyl)propionové vzorce I



jehož soli, zvláště hydrogenoxalát, nachá-
zejí použití v gerontopsychiatrii jako cere-
brálně vasodilatační a intelektovou výkon-
nost zlepšující léčiva. Způsob přípravy lát-
ky vzorce I podle řešení spočívá v reeste-
rifikaci metylesteru kyseliny 2-(tetrahydro-
furfuryl)-3-(1-naftyl)propionové 2-dietyl-
aminoethanolem za přítomnosti malého množ-
ství 2-diethylaminoethoxyidu sodného jako katalyzátoru ve vroucím toluenu za pomalého oddestilování směsi toluenu s metanolem a kontinuálního nahražování destilátu čistým toluenem.

Vynález se týká způsobu přípravy 2-diethylaminoethyl esteru kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové vzorce I



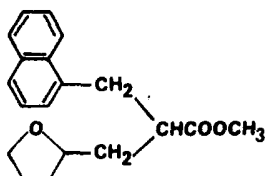
(I).

Látka vzorce I ve formě hydrogenoxalátu směsi obou možných stereoisomerů (racemátů) se používá v terapii pod generickým jménem naftydrofuryl, a to jak při cévních postiženích periferního typu, tak při poruchách prokrvení mozku. Kromě vasodilatačního účinku zlepšuje mikrocirkulaci a působí pozitivně na látkovou výměnu ve tkáních. Bylo prokázáno, že zesiluje buněčné dýchání, zlepšuje utilisaci kyslíku, zasahuje do zásobování a využití glukosy, aktivuje cyklus kyseliny citrónové a zvyšuje celkový tkáňový energetický potenciál. Byl u ní prokázán účinek sympatolytický, lokálně anestetický a antiserotoninový; je antagonistou bradykininu.

Zvýšené prokrvení mozku bylo zjištěno jak po jednorázovém podání, tak i po dlouhodobé léčbě. Bylo prokázáno, že u chronických difúzních arteriosklerotických postižení mozku zlepšuje celkový stav, afektivní poruchy, intelektovou výkonnost i celkovou sociabilitu pacientů. Přitom je velmi dobře tolerována. Je hodnocena jako přínos pro gerontopsychiatrickou praxi (Judge T. G., Urquhart A.: Curr. Med. Res. Opin. 1, 166, 1972; Bouvier J. B. et al.: J. Int. Med. Res. 2, 59, 1974; Lehmann H. E.: Psychopharmacol. Bull. 12(2), 49, 1976; Hronek J. et al.: Česk. Psychiat. 73, 239, 1977; Litomerický Š. et al.: Farm. Obzor 51, 309, 1982).

Příprava látky vzorce I byla popsána celou řadou metod. Nejstarší je reakce kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové (směsi dvou racemátů) s 2-diethylaminoethylchloridem ve vroucím 2-propanolu. Použije-li se 2-diethylaminoethylchloridu ve formě hydrochloridu, reakce ve vroucím 2-propanolu se provede za přítomnosti bezvodého uhličitánu draselného. Kyselinu 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionovou lze též převést na ester vzorce I azeotropickou esterifikací 2-diethylaminoetanolem (Szarvasi E. et al.: Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, 1 838; Belg. pat. 613 547; Fr. pat. 1 363 948; Fr. pat. M 3 843). Kromě těchto evidentních a celkem vhodných metod bylo k přípravě esteru vzorce I použito ještě dalších složitějších a technicky méně výhodných způsobů (Fr. pat. 2 444 033 a 2 444 034).

Nyní bylo zjištěno, že přípravu esteru vzorce I lze velmi výhodně provést reesterifikací známého metylesteru kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové vzorce II



(II)

(Szarvasi E. et al.: Bull. Soc. Chim. Fr. 1963, 1 181) reakcí s 2-diethylaminoetanolem ve vroucím toluenu za přítomnosti malého množství 2-diethylaminoetoxidu sodného jako katalyzátoru. Při reakci se zvolna oddestilovává směs toluenu s uvolňovaným metanolem a nahrazuje se čistým toluenem. Vzhledem k tomu, že metylester vzorce II může být připraven ve vysoké čistotě a reesterifikace probíhá bez vedlejších reakcí, je získaný ester vzorce I již jako odparek vysoce čistý a pro převádění na hydrogenoxalát jej není třeba destilovat. Právě popsáný způsob přípravy esteru vzorce I je předmětem tohoto vynálezu.

Dále uvedený příklad je pouhou ilustrací možností vynálezu a není jeho úkolem vyčerpávajícím způsobem popisovat všechny možnosti vynálezu.

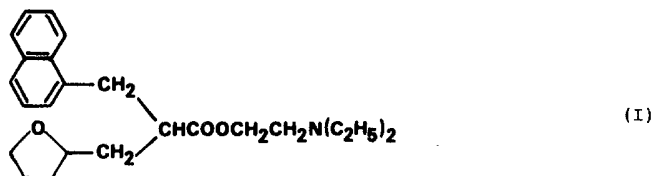
P ř í k l a d

Ve 25,8 g 2-diethylaminoetanolu se rozpustí 0,23 g sodíku, přidá se 50 ml toluenu a 31,7 g metylesteru kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové (II) a ze směsi se zvolna přes kolonu oddestilovává směs toluenu s metanolem, která se kontinuálně nahraňuje bezvodým toluenem. Po 20 h destilace se oddestiluje 165 ml uvedené směsi a nahradí stejným objemem toluenu. Směs se potom zředí 150 ml toluenu, promyje se při 35 °C vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Ve výtěžku 37,3 g (92 %) získaný odparek představuje surovou, olejovitou bází vzorce I, která je směsí dvou racemátů. Tento surový produkt je dostatečně čistý pro převádění na hydrogenoxalát dobré kvality. Za účelem charakterizace a pro změření spekter lze vzorky přechistit destilací; t.v. 204 °C/53 Pa nebo na difúzní vývěvě 189 až 193 °C/3-4 Pa. Analýza i spektra této báze vzorce I potvrzují její identitu.

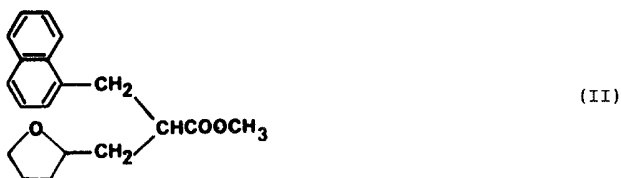
Neutralizací nedestilované báze dihydrátem kyseliny oxalové v acetonu se získá krystalický hydrogenoxalát tající při 111 až 113,5 °C. Podle analýzy vysokotlakou kapalinovou chromatografií obsahuje tato sůl 33,6 % racemátu A a 66,4 % racemátu B. Rekrystalizací z acetonu se poměr složek posouvá ve prospěch racemátu B; po jediné rekrystalizaci z acetonu obsahuje produkt 28,4 % racemátu A a 71,6 % racemátu B (viz též Evr. pat. přihl. 69 013).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy 2-diethylaminoetylésteru kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové vzorce I



vyznačující se tím, že se metylester kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové vzorce II



reesterifikuje 2-diethylaminoetanolem ve vroucím toluenu za přítomnosti malého množství 2-diethylaminoetoxidu sodného jako katalyzátoru a za oddestilování směsi toluenu a metanolu, přičemž tato směs se kontinuálně nahraňuje objemem toluenu.