



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11) 263920

(13) B1

(21) PV 6533-87.W
(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 arylalkanových kyselin s 1,3-diglyceridy a způsob jejich výroby

(57) Estery arylalkanových kyselin s 1,3-diglyceridy obecného vzorce I,
kde

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

R¹ značí vodík nebo methyl,

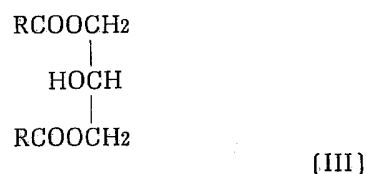
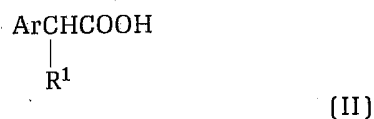
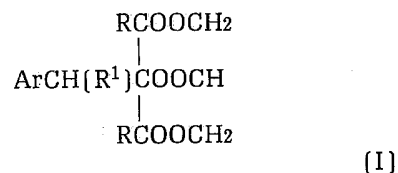
Ar značí 4-isobutylfenyl-, 6-methoxy-2-naf-
tyl-, 2-fluor-4-bifenylyl nebo [1-(4-chlorben-
zoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-yl]-
skupinu.

patří do skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv. Způsob jejich výroby spočívá v tom, že se na substituované arylalkanové kyseliny obecného vzorce II,

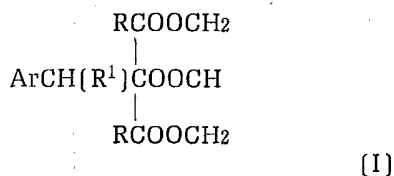
kde Ar a R¹ mají vpředu uvedený význam, ve formě halogenidu působí 1,3-diglyceridem obecného vzorce III,

kde R má vpředu 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 směsi vodou, případně po předchozím oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku, izoluje extrakcí organickým rozpouštědlem produkt obecného vzorce I.



Vynález se týká esterů arylalkanových kyselin s 1,3-diglyceridy obecného vzorce I



kde

R značí uhlíkatý řetězec nasycený nebo nenasycený mastné kyseliny obsahující 11 až 19 atomů uhlíku,

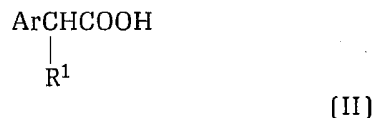
R¹ značí vodík nebo methyl,

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

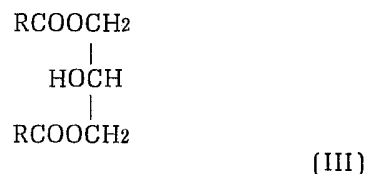
Uvedené estery obecného vzorce I patří do skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv [Čs. Farmacie 29, 309 [1980]; Chronicles of Drugs Discovery, J. Wiley, New York 1981; J. Pharm. Sci. 73, 579 [1984]]. V řadě případů bylo prokázáno, že estery 2-arylalkanových kyselin vykazují vyšší analgetickou a protizánětlivou účinnost než volné kyseliny. 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 prokazatelně vyšší protizánětlivou a analgetickou 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-, (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 (evropský 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 mimo to vykazuje 3krát vyšší toleranci na gastrointestinální trakt. V belg. pat. sp. 887 460 jsou chráněny estery glykolů s arylpropionovými kyselinami se srovnatelnou účinností matečných kyselin, ale s protražovanými účinky. Do stejné skupiny přísluší i 2,2,4,6-tetracetyl-1-[2-(4-isobutylfenyl)propionyl]-β-D-glukopyranosa a 2,3,4,6-tetracetyl-1-[2-(6-methoxy-2-naftyl)propionyl]-β-D-glukopyranosa [Indian. J. Chem., Sect. B 25 B, 337 [1986]]. Další terapeutické použití (Euro pat. 70-717) našly také při léčbě akutního respiračního syndromu. V poslední době [Folia pharmacol. japon. 88, 33 až 40, 77 až 84, 205 až 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 biosyntesu prostaglandinů.

Způsob výroby esterů arylalkanových kyselin s 1,3-diglyceridy obecného vzorce I, podle vynálezu spočívá v tom, že se na snadno dostupné substituované arylalkanové kyseliny obecného vzorce II



kde Ar a R¹ mají vpředu uvedený význam, ve formě halogenidu působí 1,3-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, které jsou pouze ilustrativní.

Příklad 1

Směs 1,08 g kyseliny obecného vzorce II, kde Ar značí 4-isobutylfenyl, R¹ značí CH₃, 1 g thionylchloridu a 10 ml toluenu bylo zahříváno 3 hodiny k varu, odpařeno k suchu a zbytek rozpuštěn ve 3 ml pyridinu. Roztok byl za míchání přikapán k roztoku 2 g alkoholu obecného vzorce III, kde R = C₁₅H₃₁, v 5 ml pyridinu. Reakční směs byla míchána 6 hodin, rozložena vodou, promyta 3 × 20 ml toluenu. Toluenný roztok byl promyt vodou, 5 % hmot. kyselinou sírovou, 5 % hmot. NaOH, vodou a vysušen síranem hořečnatým. Po odpaření byl surový zbytek přečištěn sloupcovou chromatografií.

Bylo získáno 1,80 g (68 %) esteru I, kde Ar značí 4-isobutylfenyl, R^1 značí CH_3 a R značí $\text{C}_{15}\text{H}_{31}$, teploty tání 38 až 39 °C. ^1H NMR spektrum (CDCl_3):

0,88 t (CH_3),
1,26 s (CH_2),
1,49 d (CH_3),
1,63 m (CH_2),
1,84 m (CH),
2,25 t (CH_2),
2,30 (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).

Příklad 2

Stejným způsobem jako v příkladu 1 bylo z 1,3-kyseliny obecného vzorce II, kde Ar značí 2-fluor-4-bifenyl, R^1 značí CH_3 , 1 g thionylchloridu v toluenu připraven chlorid, který byl rozpuštěn v 5 ml CH_2Cl_2 . Roztok byl přikapán za míchání ke směsi 2 g alkoholu obecného vzorce III, kde $R = \text{C}_{15}\text{H}_{31}$, 0,8 g triethylaminu, 0,1 g 4-dimethylaminopyridinu a 20 ml CH_2Cl_2 . Po 3 hodinách byla reakční směs rozložena vodou, organická vrstva oddělena a zpracována jako v příkladu 1. Bylo získáno 1,94 (69 %) esteru obecného vzorce I, kde Ar značí 2-fluor-4-bifenyl, $R^1 = \text{CH}_3$ a $R = \text{C}_{15}\text{H}_{31}$, teploty tání 44 až 45 °C. ^1H NMR spektrum (CDCl_3):

0,88 t (CH_3),
1,26 s (CH_2),
1,54 d (CH_3),

1,60 m (CH_2),
2,18 t (CH_2),
2,30 t (CH_2),
3,77 q (CH),
4,11 m,
4,21 m,
4,30 m (CH_2),
5,28 m (CH),
7,11 až 7,54 (jádra).

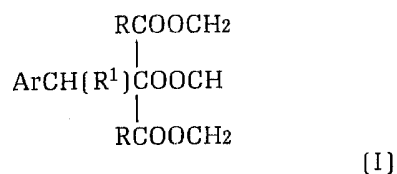
Příklad 3

Stejným způsobem jako v příkladu 1 bylo z 3,45 g kyseliny obecného vzorce II, kde Ar značí 6-methoxy-2-naftyl, R^1 značí CH_3 , 2,7 gramu thionylchloridu v toluenu připraven chlorid, který byl rozpuštěn ve 20 ml CH_2Cl_2 . Roztok byl přikapán za míchání ke směsi 6,2 gramu alkoholu vzorce III, kde R značí uhlikatý zbytek olejové kyseliny, tj. cis-8-heptadecenyl, 2,5 g ethyldiisopropylaminu, 0,1 gramu 4-dimethylaminopyridinu v 50 ml CH_2Cl_2 . Po 3 hodinách byla reakční směs zpracována jako v příkladu 2. Bylo získáno 5,5 g (66 %) esteru I, kde $\text{Ar} = 6\text{-methoxy-2-naftyl}$, $R^1 = \text{CH}_3$ a $R = \text{cis-8-heptadecenyl}$, v podobě oleje. ^1H NMR:

0,88 t (CH_3),
1,26 s (CH_2),
1,53 d (CH_3),
1,60 m (CH_2),
2,17 t (CH_2),
2,30 t (CH_2),
3,75 q (CH),
3,98 s (OCH_3),
4,11 m,
4,21 m,
4,30 m (CH_2),
5,30 m (CH),
5,39 m ($\text{CH}=\text{CH}$),
7,08 až 7,74 m (jádro).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Estery arylalkanových kyselin s 1,3-diglyceridy obecného vzorce I,



kde

R značí uhlikatý řetězec nasycený nebo

nenasycený mastný kyseliny obsahující 11 až 19 atomů uhlíku,

R^1 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.

2. Způsob výroby esterů arylalkanových kyselin s 1,3-diglyceridy obecného vzorce I podle bodu 1 vyznačený tím, že se na substituované arylalkanové kyseliny obecného vzorce II,