



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

243576

(11)

(B1)

[22] Přihlášeno 16 11 84
[21] (PV 8759-84)

[40] Zveřejněno 17 09 85

[45] Vydáno 15 11 87

[51] Int. Cl.⁴
C 07 C 57/30
//A 61 K 31/19

[75]
Autor vynálezu

SVOBODA JIŘÍ ing. CSc.; PALEČEK JAROSLAV ing. doc. CSc.;
KUBELKA VLADIMÍR RNDr. CSc.; MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA;
DRAHOŇOVSKÝ JAN RNDr. CSc., NERATOVICE; HAMPL FRANTIŠEK ing.,
STANĚK JAN ing. CSc.; VOTAVA VLADIMÍR ing., PRAHA;
KUBÁŇ JOSEF ing., NERATOVICE

(54) Způsob výroby arylalkanových kyselin

1

Vynález se týká způsobu výroby arylpropionových kyselin obecného vzorce I,



kde

Ar značí fenyl nebo naftyl, popřípadě substituovaný 1 až 2 substituenty ze skupiny alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyl obsahující 1 až 2 atomy uhlíku nebo fenoxyskupina nebo atom chloru nebo bromu.

Sloučeniny obecného vzorce I patří do skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv s významným analgetickým a antipyretickým efektem. Vysoká terapeutická účinnost a minimální vedlejší účinky na gastrointestinální trakt je řadí mezi nejpožívanější antireumatika v medicíně.

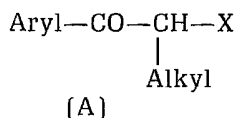
Typickými zástupci této skupiny léčiv jsou Ibuprofen (kyselina 2-(4-isobutylfenyl)propionová; britský pat. spis č. 1 167 198, US pat. spis č. 3 285 386). Naprosyn (kyselina 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionová; US pat. spisy č. 3 904 682 a 3 955 012 a Fenoprofen (kyselina 2-(3-fenoxyfenyl)propionová; US pat. spis č. 3 600 437).

Většina postupů pro přípravu arylalkano-

2

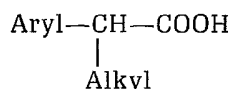
vých kyselin vychází ze snadno dostupných arylkarbonylových sloučenin (The Organic Chemistry of Drug Synthesis, Wiley, New York 1977; Antiinflammatory Drugs, Springer, Berlin 1979, str. 321; Script World. Pharm. News 10, 497 (1980); Chronicles of Drugs Discovery, Wiley, New York 1981, str. 149).

Z průmyslového hlediska výhodně syntézy arylalkanových kyselin využívají solvolytického přesmyku α -substituovaných alkylarylketonů a jeho derivátů obecného vzorce A



za použití různých činidel a rozpouštědel. Při přesmyku halogenderivátů (vzorec A, X značí halogen) je nutné použít stechiometrické množství stříbrné soli, takže tento způsob není možné použít v průmyslovém měřítku. Způsoby používající k přesmyku thalliumnitrátu (viz např. J. Amer. Chem. Soc. 98, 3037 /1976/) v prostředí trimethylorthoformiátu a methanolu jsou z hlediska vysoké toxicity solí thalia pro výrobu léčiv nepoužitelné. Široké průmyslové využití na-

lezly způsoby, při kterých se vychází z acetalů α -substituovaných alkylarylketonu (viz vzorec A), kde solvolytický přesmyk je urychlován přítomností katalytického množství Lewisovy kyseliny (např. solí zinku, mědi, rtuť, cínu, antimonu, paládia, kobaltu, bismutu, železa) v prostředí různých rozpouštědel (EP č. 35 305, 34 871, 71 299; J. Org. Chem. 48, 4 658 /1983/). Analogický způsob výroby, umožňující přímo syntesu jednoho specifického enantiomeru 2-arylalkanové kyseliny obecného vzorce B

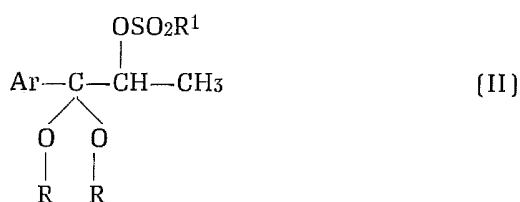


je přesmyk acetalů 1-aryl-2-sulfonyloxy-1-alkanonů (vzorec A, $X = \text{O}_2\text{SR}^2$) v polárním rozpouštědle v neutrálním prostředí, popřípadě za přítomnosti basických činidel, jako hydroxidů, uhličitánů, fosforečnanů alkalických kovů a kovů alkalických zemin nebo alkalických solí karboxylových kyselin nebo v přítomnosti terciárních organických basí při teplotě 0 až 250 °C (viz např. Tetrahedron Lett 22, 5 427 /1982/; EP č. 67 989).

Nevýhodou postupů podle výše uvedených citací je použití solí toxických kovů, jako thalia, rtuť, mědi, bismutu, které se z konečného produktu nedají prakticky odstranit a nelze je tudíž použít při výrobě látek používaných v humánní medicíně. Další nevýhodou je pak práce s relativně drahými činidly jako například trimethylortoformiátem.

Na tyto způsoby navazuje v kladném smyslu způsob podle vynálezu, který některé z uvedených nedostatků úspěšně řeší.

Způsob podle vynálezu spočívá v přesmyku α -sulfonyloxyacetalů obecného vzorce II,



kde Ar má shora uvedený význam, R značí methyl nebo ethyl, R^1 značí methyl, fenyl nebo p-tolyl, kdy se solvolytický přesmyk provádí působením 0,1 až 5 ekvimolárního přebytku tetraboritanu alkalického kovu, popřípadě za přítomnosti kyseliny borité, v prostředí vodného 2-methoxyethanolu nebo 2-ethoxyethanolu při teplotě 40 až 150 °C. Po ukončené reakci se reakční směs zahustí, destilační zbytek se postupně extrahuje organickým rozpouštědlem, okyselí anorganickou kyselinou, opět extrahuje organickým rozpouštědlem, z kterého se po odpaření rozpouštědla získá ve vysokém výtěžku produkt obecného vzorce I. Jako organické rozpouštědlo se používají s výhodou halo-

genované uhlovodíky obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru, jako dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrachlorethylen, trichlorethylen, tetrachlormethan nebo aromatické uhlovodíky, jako benzen a toluen. K okyselení směsi se použije například kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny sírové.

Použití tetraboritanu alkalického kovu, jako tetraboritanu dvojsodného, je výhodné jak z hlediska rychlosti přesmyku, tak i izolace produktu. Rovněž tak použité rozpouštědlo umožňuje podstatně zvýšit reakční teplotu a tím i reakční rychlost. Regenerace rozpouštědlového systému, který se nechá opětovně použít, přináší značnou úsporu rozpouštědel a snižuje podstatně náklady na čištění odpadních vod. Z uvedeného je zřejmá technologická i ekonomická výhodnost postupu podle vynálezu.

Způsob podle vynálezu je demonstrován na několika příkladech provedení, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

Příklad 1

Směs 35,4 g esteru obecného vzorce II, kde Ar = 6-methoxy-2-naftyl, $\text{R} = \text{R}^1 = \text{CH}_3$, 100 ml 2-methoxyethanolu, 100 ml vody a 3,8 g dekahydrátu tetraboritanu dvojsodného bylo za intensivního míchání zahříváno 7 hodin při teplotě 125 až 130 °C. Po odpaření rozpouštědel na vakuové rotační odparce byl destilační zbytek extrahován 2 × 100 ml dichlormethanu, potom okyselen konc. kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 a extrahován opět 3 × 100 ml téhož rozpouštědla, spojené extrakty promyty vodou, vysušeny síranem sodným a po odpaření rozpouštědel bylo získáno 19,3 g (84 %) kyseliny obecného vzorce I, kde Ar = 6-methoxy-2-naftyl, t. t. 153 až 155 °C.

Příklad 2

K roztoku 6,2 g esteru obecného vzorce II, kde Ar = 5-brom-6-methoxy-2-naftyl, $\text{R} = \text{R}^1 = \text{CH}_3$ ve 20 ml 2-ethoxyethanolu bylo za míchání přidáno 2,7 g dekahydrátu tetraboritanu dvojsodného a 0,3 g kyseliny borité ve 20 ml vody. Analogickým postupem jako v příkladu 1 bylo získáno 3,3 g (75 %) kyseliny obecného vzorce I, kde Ar = 5-brom-6-methoxy-2-naftyl, t. t. 162 až 164 °C.

Příklad 3

Směs 4,3 g tosylesteru obecného vzorce II, kde Ar = 4-isobutylfenyl, $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}^1 = \text{p-tolyl}$, 30 ml 2-methoxyethanolu, 0,8 g dekahydrátu tetraboritanu dvojsodného a 25 ml vody byla zahřívána za míchání 24 hodin při 130 °C. Po ochlazení byla směs

zpracována jako v příkladu 1 a získáno 1,8 gramu (83 %) kyseliny obecného vzorce I, kde Ar = 4-isobutylfenyl, t. r. 74 až 76 °C.

Příklad 4

8,6 g esteru obecného vzorce II, kde Ar značí 3-fenoxyfenyl, R = CH₃, R¹ = fenyl, bylo rozpuštěno ve 30 ml 2-ethoxyethanolu a za míchání postupně přidáno 1,4 g dekahydrátu tetraboritanu dvojsodného rozpuš-

těného ve 20 ml vody a potom zahříváno 16 hodin při teplotě 140 °C a po analogické izolaci jako v příkladu 1 bylo získáno 2,7 g (77 %) kyseliny obecného vzorce I, kde Ar značí 3-fenoxyfenyl, t. varu 166 až 169 °C při 13 Pa.

Analýza C₁₅H₁₄O₃:

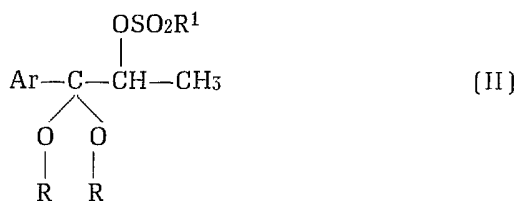
vypočteno	74,36 % C,	5,83 % H,
nalezeno	74,52 % C,	5,93 % H.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Způsob výroby arylalkanových kyselin obecného vzorce I,



kde Ar značí fenyl nebo naftyl, popřípadě substituovaný 1 až 2 substituenty ze skupiny alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyl obsahující 1 až 2 atomy uhlíku nebo fenoxykupina nebo atom chloru nebo bromu, z esterů acetálů α-hydroxyfenonů obecného vzorce II,



kde Ar má výše uvedený význam,

R značí methyl nebo ethyl, R¹ značí me-

thyl, fenyl nebo p-tolyl, které se hydrolysuji za současného přesmyku v přítomnosti base v prostředí polárních aprotických i protických rozpouštědel při teplotě 0 až 250 °C po dobu 1 až 250 hodin, vyznačený tím, že se hydrolysa spojená s přesmykem provádí 0,1 až 5 ekvimolárním přebytkem tetraboritanu alkalického kovu, popřípadě za přítomnosti kyseliny borité, v prostředí vodného roztoku 2-methoxyethanolu nebo 2-ethoxyethanolu při teplotě 40 až 150 °C, načež se reakční směs zahustí, extrahuje organickým rozpouštědlem a po okyselení vodného zbytku anorganickou kyselinou extrahuje organickým rozpouštědlem produkt obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako tetraboritan alkalického kovu použije tetraboritan dvojsodný nebo draselný.

3. Způsob podle bodů 1 až 2, vyznačený tím, že se jako organické rozpouštědlo použije halogenuhlovdík obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se jako anorganické kyseliny použije kyseliny chlorovodíkové nebo sírové.