



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

262 009

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 08 05 87
(21) PV 3308-87.A

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 69/30

(40) Zveřejněno 15 07 88
(45) Vydáno 2.1.1990

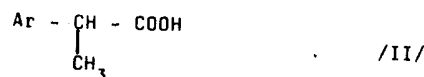
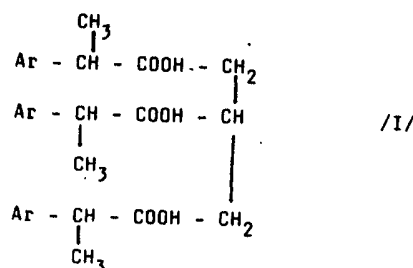
(75)
Autor vynálezu

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

(54) Triglyceridy 2-arylpropionových kyselin

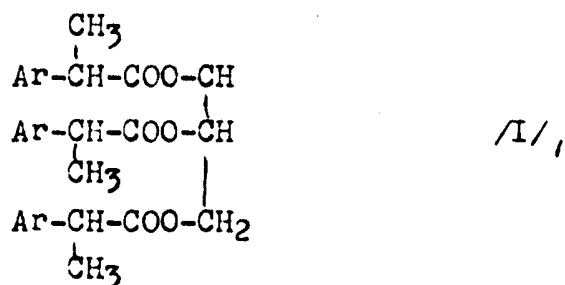
Triglyceridy 2-arylpropionových kyselin obecného vzorce I, kde Ar značí 4-isobutylfenyl, 2-fluor-4-bifenyl, 6-methoxy-2-naftyl, 4-/2-thenoyl/fenyl, 5-benzoyl-2-thienyl, jsou látky, které vykazují protizánětlivé a analgetické účinky. Způsob výroby esterů 2-arylpropionových kyselin obecného vzorce I, spočívá v tom, že se na halogenid kyseliny obecného vzorce II, kde Ar má shora uvedený význam, působí glycerolem při teplotě 0 až 50 °C v prostředí terciárního aminu jako pyridinu nebo triethylaminu, s výhodou za přítomnosti katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu nebo N-benzylimidazolu po dobu 1 až 24 hodin, načež se po zředění reakční směsi vodou izoluje extrakcí organickým rozpouštědlem triglycerid obecného vzorce I.

262 009



282 009

Předmětem vynálezu jsou triglyceridy 2-arylpropionových kyselin obecného vzorce I



kde Ar značí 4-isobutylfenyl, 2-fluor-4-bifenylyl, 6-methoxy-2-naftyl, 4-/2-thenoyl/fenyl, 5-benzoyl-2-thienyl.

2-Arylpropionové kyseliny jsou terapeuticky využívány při léčbě zánětlivých onemocnění, zvláště revmatických artritid, osteoartritid, Schillové nemoci /Čs. Farmacie 29, 309 /1980/; Chronicles of Drug Discovery, J. Wiley, New York 1981; J. Pharm. Sci. 73, 579 /1984//. Bylo prokázáno, že výhodnější farmakologické účinky, zvláště protizánětlivé a analgetické vykazují estery zmíněných arylpropionových kyselin. NSR patentní spis Ger. Offen, 3 043 712 chrání ftalidylestery arylalkanových kyselin jako ftalidyl-2-/4-isobutylfenyl/propionát, ftalidyl-d-2-/6-methoxy-2-naftyl/propionát, ftalidyl-2-/3-benzoylfenyl/propionát a další. Tyto látky vykazují prokazatelně vyšší protizánětlivou a analgetickou účinnost než odpovídající matečné kyseliny, a to i v lékových formách. Ve švýcarských patentních spisech 579 051 a 594 625 jsou chráněny /2-pyridyl/methyl-; /3-pyridyl/methyl-; /4-pyridyl/methyl-; 3-/4-pyridyl/propyl estery kyseliny o-/2,6-dichloranilino/fenylacetové a dalších příbuzných kyselin, které vedle protizánětlivých a analgetických účinků se osvědčily jako filtry proti nebezpečnému krátko- vlnnému slunečnímu záření. Zvláště výrazná analgetická účinnost /Euro pat. spisy 166 135/ byla prokázána u 4-/2-hydroxy-2-pro-

pyl/-1-cyklohexen-1-yl/methylesteru kyseliny 2-/6-methoxy-2-naftyl/propionové, který mimoto vykazuje 3x vyšší toleranci na gastrointestinální trakt. V belg. pat. spisech 887 460 jsou chráněny estery polyethylenglykolů s arylpropionovými kyselinami se srovnatelnou účinností matečných kyselin, ale s protrahovanými účinky. Do stejné skupiny přísluší i 2,3,4,6-tetraacetyl-1-/2-/4-isobutylfenyl/propionyl/-D-glukopyranosa a 2,3,4,6-tetraacetyl-1-/2-/6-methoxy-2-naftyl/propionyl/-D-glukopyranosa /Indian J. Chem., Sect. B 25B, 337 /1986/. V patentních spisech Eur. Pat. 70, 717 je jejich indikace dále rozšířena na léčení akutního respiračního syndromu.

Předmětem vynálezu je současně i způsob výroby triglyceridů 2-arylpropionových kyselin obecného vzorce I. Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se na snadno dostupný halogenid 2-arylpropionové kyseliny obecného vzorce II,



kde Ar má shora uvedený význam,
působí bezvodým glycerolem vzorce III,



za míchání při teplotě 0 až 50 °C v prostředí terciárního aminu, s výhodou pyridinu nebo triethylaminu. Zvláště výhodné provedení esterifikační reakce lze dosáhnout přidávkou katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu nebo N-benzylimidazolu, který podstatně urychluje průběh reakce, který se sleduje pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Po dosažení výhodné konverze se reakční směs zředí vodou a produkt se extrahuje organickým rozpouštědlem například dichlormethanem, chloroformem, 1,2-dichlorethanem nebo toluenem, spojené organické podíly se promyjí zředěným roztokem minerální kyseliny, s výhodou kyseliny chlorovodíkové nebo sírové, vysuší se a odpaří. Získá se tak ester obecného vzorce I.

Způsob podle vynálezu nevyžaduje nákladné provozní zařízení, pracuje s levnými a dostupnými činidly a lze jej bez obtíží provádět ve velkých násadách.

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

Příklad 1

Směs 6,8 g kyseliny obecného vzorce II, kde Ar značí 4-isobutylfenyl, 5,9 g thionylchloridu a 50 ml toluenu byla zahřívána 2 hodiny k varu, po odpaření byl zbytek rozpuštěn ve 20 ml dichlormethanu a ochlazen na 0 °C. Za míchání bylo přidáno 2,6 g pyridinu a 0,1 g 4-dimethylaminopyridinu a během 0,5 hodiny byla přikapána směs 0,92 g glycerolu v 10 ml dichlormethanu. Směs byla míchána 20 hodin při 20 °C, zředěna vodou, organická vrstva oddělena, vodná promyta 20 ml dichlormethanu, spojené organické podíly byly promyty roztokem s 5 % hmot. kyseliny sírové, vodou, solankou a vysušeny bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření bylo izolováno 6,1 g /92 %/ esteru obecného vzorce I, kde Ar má shora uvedený význam, jako nažloutlý olej.

Příklad 2

4,88 g kyseliny obecného vzorce II, kde Ar značí 2-fluor-4-bifenylyl bylo zahříváno 3 hodiny k varu s 5,1 g oxalylchloridu a 50 ml benzenem. Po odpaření byl zbytek rozpuštěn ve 30 ml 1,2-dichlorethanu a k tomuto roztoku bylo při 0 °C přidáno 2,02 g triethylaminu. Během 30 minut bylo přikapáno 0,55 g glycerolu vzorce III rozpuštěného v 15 ml 1,2-dichlorethanu, směs byla zahřívána 12 hodin při 20 °C a zpracována jako v příkladu 1. Bylo získáno 4,0 g /86 %/ esteru obecného vzorce I, kde Ar má shora uvedený význam, teploty tání 103 až 108 °C.

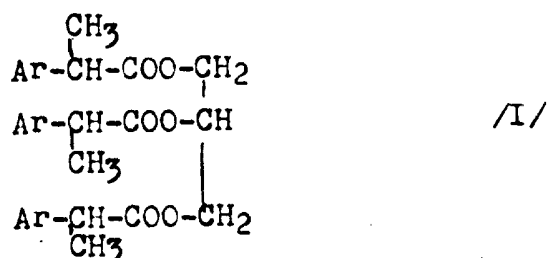
Příklad 3

Směs 5,2 g kyseliny obecného vzorce II, kde Ar značí 5-benzoyl-2-thienyl, 5,1 g oxalylchloridu a 50 ml toluenu byla zahřívána 3 hodiny k varu, po odpaření byl zbytek rozpuštěn v 50 ml 1,2-dichlorethanu. K roztoku bylo za chlazení ledem na 0 °C přidáno 0,1 g 4-dimethylaminopyridinu a 2,02 g triethylaminu. Za míchání bylo během 30 minut přidáno 0,55 g glycerolu rozpuštěného v 15 ml 1,2-dichlorethanu. Reakční směs byla mí-

chána 4 hodiny při 20 °C a zpracována jako v příkladu 1. Bylo získáno 4,45 g /91 %/ esteru obecného vzorce I, kde Ar má shora uvedený význam, jako viskózní olej.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Triglyceridy 2-arylpropionových kyselin obecného vzorce I,



kde Ar značí 4-isobutylfenyl, 2-fluor-4-bifenylyl, 6-methoxy-2-naftyl, 4-/2-thenoyl/fenyl, 5-benzoyl-2-thienyl.

2. Způsob výroby triglyceridu 2-arylpropionových kyselin obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že se na halogenid kyseliny obecného vzorce II,



kde Ar má shora uvedený význam působí glycerolem vzorce III



při teplotě 0 až 50 °C v prostředí terciárního aminu jako pyridinu nebo triethylaminu s výhodou za přítomnosti katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu nebo N-benzylimidazolu po dobu 1 až 24 hodin, načež se po zředění reakční směsi vodou izoluje extrakcí organickým rozpouštědlem triglycerid obecného vzorce I.

