



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

253 617

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 17. 01. 86
(21) PV 366-86.S

(51) Int. Cl.⁴
C 07 H 15/18

(40) Zveřejněno 12. 03. 87
(45) Vydáno 2.5.1989

(75)
Autor vynálezu

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

(54)

Způsob přípravy opticky aktivních aldofuranosyl-2-/
substituovaných aryl/propionátů

Způsob přípravy opticky aktivních aldofuranosyl-2-/substituovaných aryl/propionátů obecného vzorce I,



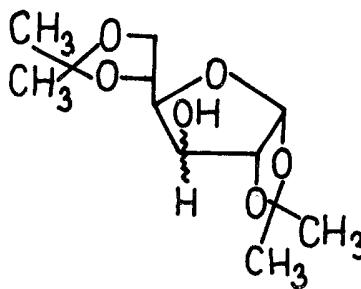
kde Ar značí 4-isobutylfenyl-, 6-methoxy-2-naftyl-, 2-fluor-4-bifenylyl-

R značí 1,2-O-isopropyliden-alfa-D-glukofuranosový zbytek vycházející z optických isomerů chloridů nebo anhydridů arylpropionových kyselin obecného vzorce II



kde Ar má shora uvedený význam

a 1,2:5,6-di-O-isopropyliden-alfa-D-aldofuranos vzorce III s konfigurací allo nebo gluko v prostředí terciárních aminů, spočívá v tom, že při reakci molární poměr sloučeniny obecného vzorce II ku sloučenině vzorce III činí 1:0,45 až 0,6, načež se získaná směs odpovídajících diastereoizomerních di-O-isopropylidenderivátů, podstatně obohacená o jeden diastereoizomer, v surovém stavu podrobí parciální deacetalysaci působením kyselých reagujících činidel v prostředí vodných roztoků organických rozpouštědel a získaná směs diastereoizomerních esterů obecného vzorce I se rozdělí pomocí chromatografických metod na jednotlivé opticky čisté diastereoizomerní estery obecného vzorce I.



III

253 817

Vynález se týká způsobu přípravy opticky aktivních aldo-furanosyl-2-/substituovaných aryl/propionátů obecného vzorce I



kde Ar značí 4-isobutylfenyl-, 6-methoxy-2-naftyl-, 2-fluor-4-bifenylyl-,

R značí 1,2-O-isopropyliden- α -D-allofuranosový nebo 1,2-O-isopropyliden- α -D-glukofuranosový zbytek.

Opticky čisté diastereoisomerní estery obecného vzorce I se využívají zvláště při výrobě opticky aktivních isomerů 2-arylpropionových kyselin, které představují významnou skupinu nesteroidních protizánětlivých látek /Klinická farmakologie antirevmatik, Avicenum, Praha 1984, Čs. farmacie 29, 309 /1980//.

Doposud se tyto estery obecného vzorce I připravovaly reakcí recemických chloridů nebo anhydridů arylpropionových kyselin a odpovídající isopropyliden-aldo-furanosou v molárním poměru reakčních složek 1:1 a následující parciální deacetalizací získaných esterů za vzniku 1,2-O-isopropyliden- α -D-aldo-furanosylderivátů obecného vzorce I. Resolucí těchto esterů byly získány opticky čisté diastereoisomerní sloučeniny.

Nevýhodou uvedených postupů je to, že k získání jednoho opticky čistého isomeru kyseliny arylpropionové je nutné provést resoluci ekvimolární směsi odpovídajících diastereoisomerních esterů obecného vzorce I. Isolace jednoho diastereoisomeru je relativně pracná a spotřeba rozpouštědel i činidel značně vysoká.

Na tyto známé postupy navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu, který uvedené nedostatky podstatně eliminuje. Způsob podle vynálezu využívá skutečnosti /tak zvaného kinetického elektu/, že jeden z optických isomerů chloridu nebo anhydridu kyseliny obecného vzorce II,



kde Ar má shora uvedený význam,

reaguje s odpovídající aldofuranosou rychleji než druhý. Při způsobu podle vynálezu se postupuje tak, že se na chlorid kyseliny obecného vzorce II působí 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-aldofuranosou vzorce III s konfigurací allo- nebo glu-ko- v molárním poměru složek 1 : 0,45 až 0,6 při teplotě 10 až 40 °C v prostředí terciárního aminu s výhodou pyridinu nebo triethylaminu, popřípadě za přítomnosti katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu po dobu 1 až 5 hodin. Po izolaci se získaná směs esterů, podstatně obohacená o jeden diasterol-isomer /cca 30 až 70 %/ podrobí parciální deacetalysaci v kyselém prostředí voda - organické rozpouštědlo při teplotě 20 až 100 °C. Jako kyselý reagující činidlo se s výhodou použije silně kyselý iontoměnič, kyselina p-toluensulfonová nebo kyselina octová, která slouží současně jako rozpouštědlo. Dále se s výhodou použije jako rozpouštědlo tetrahydrofuran nebo aceton. Po ukončené parciální deacetalisaci se reakční směs zpracuje postupem odborníkům známým a pomocí sloupcové chromatografie se získají jednotlivé, opticky čisté diasteroisomerní estery obecného vzorce I.

Výhodou způsobu podle vynálezu je ta skutečnost, že obohacená směs o jeden diasteroisomer se snadněji dělí, klesá spotřeba práce, nároky na velikost aparatur a objem rozpouštědel.

Vynález a jeho účinky je demonstrován na několika konkrétních příkladech provedení, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

Příklad 1

Směs 1,9 g kyseliny obecného vzorce II, kde Ar značí 4-isobutylfenyl, 4 g thionylchloridu a 30 ml toluenu se 3 h zahřívá k varu a po odpaření rozpouštědla se zbytek zředí 30 ml 1,2-dichlorethanu, za chlazení ledovou vodou se přikape 1,4 g triethylaminu a přidá 1,2 g 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glukofuranosy a směs se míchá 1 h. Po zředění ledovou vodou se oddělí organická fáze, vysuší a odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí ve směsi 24 ml kyseliny octové a 6 ml vody a zahřívá se 4 h při 50 °C, odpaří se k suchu a zbytek se dělí sloupcovou chromatografií /silikagel, benzen-methanol/. Bylo získáno 1,17 g /62 %/ opticky čistého diastereomeru obecného vzorce I, kde Ar značí 4-isobutylfenyl a R 1,2-O-isopropyliden- α -D-glukofuranosylový zbytek α_D -22,7 ° /c 1,6, CHCl₃/ a 0,43 g /23 %/ isomeru obecného vzorce I, kde Ar a R mají shora uvedený význam α_D +27,4 ° /c 0,7, CHCl₃/ jako olejovité látky.

Příklad 2

Směs 1,12 g kyseliny obecného vzorce II, kde Ar značí 6-methoxy-2-naftyl, 3 ml oxalylchloridu a 50 ml chloroformu byla zahřívána 2 h k varu, po odpaření byl zbytek rozpuštěn v 25 ml suchého pyridinu a za zevního chlazení bylo přidáno 0,2 g 4-dimethylaminopyridinu a 0,68 g 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-allofuranosy a směs míchána 2 h. Po zředění ledovou vodou byla oddělena organická fáze, vysušena a odpařena. Zbytek byl rozpuštěn ve směsi 12 ml acetonu, 8 ml vody a 0,2 g p-toluensulfonové kyseliny. Roztok byl míchán 12 h při 20 °C a po odpaření do sucha byla pevná fáze podrobena sloupcové chromatografii. Bylo získáno 0,53 g /47 %/ opticky čistého diastereomeru obecného vzorce I, kde Ar značí 6-methoxy-2-naftyl a R 1,2-O-isopropyliden- α -D-allofuranosylový zbytek, t.t. 126 až 129 °C, α_D +94,7 ° /c 0,7, CHCl₃/ a 0,39 g /35 %/ esteru I, kde Ar a R mají shora uvedený význam, t.t. 124 až 126 °C, α_D +81,6 ° /c 0,6, CHCl₃/.

Příklad 3

Stejným způsobem jako v příkladu 1 bylo z 1,56 g kyseliny obecného vzorce I, kde Ar značí 2-fluor-4-bifenylyl, 4 g thionylchloridu a 30 ml toluenu připraven chlorid, který reakcí s 0,916 g 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glukofuranosy a 0,65 g triethylaminu v 20 ml dichlormethanu poskytl surový produkt, který po deacetalisaci směsí 24 ml octové kyseliny a 6 ml vody poskytl po chromatografii opticky čistý ester obecného vzorce I, kde Ar značí 2-fluor-4-bifenylyl a R 1,2-O-isopropyliden- α -D-glukofuranosylový zbytek v množství 1,00 g /63 %/, t.t. 120 až 123 °C, $[\alpha]_D^{25} -2,4^\circ$ /c 0,6, CHCl₃/ a 0,45 g /29 %/ esteru I, t.t. 72 až 75 °C, $[\alpha]_D^{25} +16,8^\circ$ /c 1,9, CHCl₃/.

Vynález je využitelný ve farmaceutickém průmyslu pro přípravu opticky čistých esterů a kyselin na bázi arylpropionových kyselin.

1. Způsob přípravy opticky aktivních aldofuranosyl 2-/substituovaných aryl/propionátů obecného vzorce I



kde Ar značí 4-isobutylfenyl-, 6-methoxy-2-naftyl-, 2-fluor-4-bifenylyl-,

R značí 1,2-O-isopropyliden- α -D-allofuranosový nebo 1,2-O-isopropyliden- α -D-glukofuranosový zbytek, vycházející z optických isomerů chloridů nebo anhydridů arylpropionových kyselin obecného vzorce II,



kde Ar má shora uvedený význam,

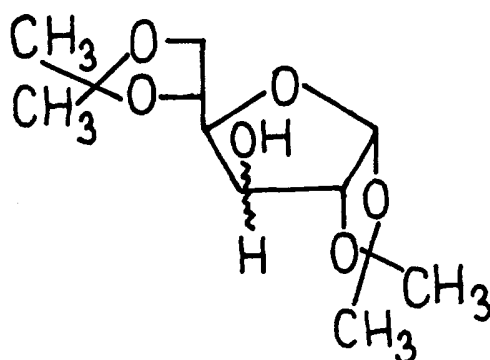
a 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-aldofuranos vzorce III s konfigurací allo nebo gluko

v prostředí terciárních aminů, vyznačený tím, že při reakci molární poměr sloučeniny obecného vzorce II ku sloučenině vzorce III činí 1:0,45 až 0,6, načež se získaná směs odpovídajících diastereoisomerních di-O-isopropylidenderivátů, podstatně obohacená o jeden diastereoisomer, v surovém stavu podrobí parciální deacetalysaci působením kyselého reagu-
jících činidel v prostředí vodných roztoků organických rozpouštědel a získaná směs diastereoisomerních esterů obecného vzorce I se rozdělí pomocí chromatografických metod na jednotlivé opticky čisté diastereoisomerní estery obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako kyselý reagu-
jícího činidla použije kyselý iontoměnič, kyselina p-toluen-
sulfonová nebo kyselina octová, která slouží současně jako
rozpouštědlo.
3. Způsob podle bodů 1 až 2, vyznačený tím, že se jako roz-
pouštědlo použije tetrahydrofuran, dioxan nebo aceton.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se chromatografie provede technikou sloupcové eluční chromatografie.

1 výkres



III