



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

260735

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 69/30

(22) Přihlášeno 08 05 87
(21) (PV 3306-87.W)

(40) Zveřejněno 16 05 88

(45) Vydáno 15 05 89

(75)

Autor vynálezu

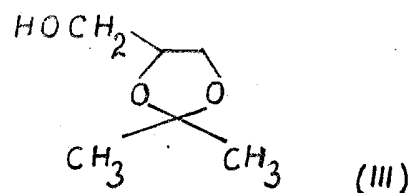
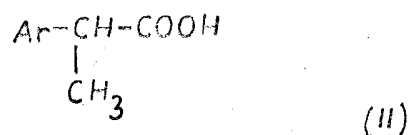
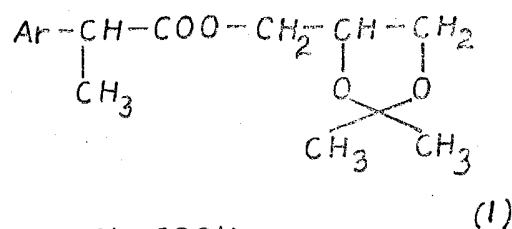
SVOBODA JIŘÍ ing. CSc., PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

(54) Monoglyceridy arylpropionových kyselin

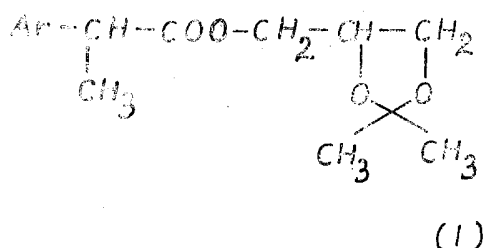
1

Monoglyceridy 2-arylpropionových kyselin obecného vzorce I, kde Ar značí 4-isobutyl-fenyl, 2-fluor-4-bifenylyl, 6-methoxy-2-naftyl, 4-(2-thenoyl)fenyl, 5-benzoyl-2-thienyl, mají protizánětlivé účinky a analgetické účinky. Způsob jejich přípravy spočívá v tom, že se na halogenid kyseliny obecného vzorce II, kde Ar má shora uvedený význam působí 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolá-nem vzorce III, při teplotě 0 až 50 °C v pro-středí terciálního aminu, s výhodou pyridinu nebo triethylaminu nebo ethyldiisopropyl-aminu, popřípadě katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu po dobu 1 až 12 ho-din, načež se po zředění reakční směsí vo-dou izoluje extrakcí organickým rozpouš-tědlem monoglycerid obecného vzorce I.

2



Vynález se týká monoglyceridů 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.

Uvedené estery obecného vzorce I patří do skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv [čs. Farmacie **29**, 309 /1980/]; *Chronicles of Drug 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. NSR patentní spis Ger. Offen. č. 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 číslo 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)fenyloctové a dalších příbuzných kyselin, které vedle protizánětlivých a analgetických účinků se osvědčily jako filtry proti nebezpečnému krátkovlnnému slunečnímu záření.

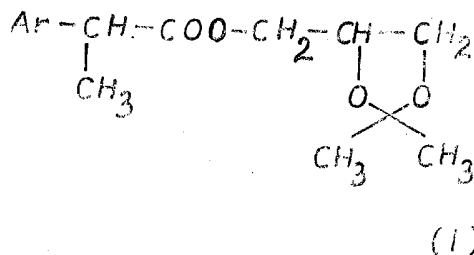
Zvláště výrazná analgetická účinnost (Euro pat. spisy č. 166 135) byla prokázána u 4-(2-hydroxy-2-propyl)-1-cyklohexan-1-yl)-methylesteru kyseliny 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové, který mimoto vykazuje 3× vyšší toleranci na gastrointestinální trakt.

V belg. pat. spisech č. 887 460 jsou chráněny estery polyethylenglykolů s arylpropionovými kyselinami se srovnatelnou účinností matečných kyselin, ale s protražovanými 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

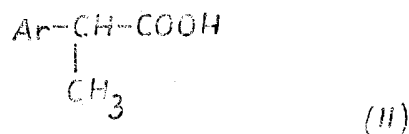
(*Indian. J. Chem.*, Sect. B **25B**, 337 /1986/). Další terapeutické použití (eur. pat. číslo 70, 717) našly také při léčení akutního respiračního syndromu.

Předmětem vynálezu jsou monoglyceridy 2-arylpropionových kyselin obecného vzorce I,

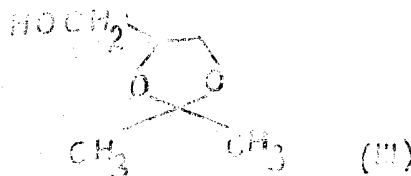


kde Ar má shora uvedený význam.

Předmětem vynálezu je současně i způsob jejich výroby. Podstata způsobu spočívá v tom, že se na snadno dostupný halogenid (chlorid) [Jpn. Kobai Tokkyo Koho 81, 95, 149] kyselin obecného vzorce II,



kde Ar má výše uvedený význam, působí 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolanem vzorce III za míchání při teplotě 0 až 50 °C v prostředí terciárního amínu, s výhodou pyridinu, ethyldiisopropylaminu nebo triethylaminu, popřípadě v přítomnosti katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu po dobu 1 až 12 hodin (průběh reakce se sleduje pomocí chromatografie na tenké vrstvě).



Po ukončení reakce se reakční směs zředí vodou, extrahuje organickým rozpouštědlem jako:

dichlormethanem,
chloroformem,
1,2-dichlorethanem nebo
toluenem,

spojené organické podíly se promyjí zředě-

ným roztokem minerální kyseliny, s výhodou kyseliny chlorovodíkové nebo sírové, vysuší a odpaří. Získá se tak ester obecného vzorce I.

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

Příklad 1

Směs 20,6 g kyseliny obecného vzorce II, kde Ar značí 4-isobutylfenyl, 17,8 g thionylchloridu a 100 ml toluenu byla zahřívána 2 hodiny k varu a pak odpařena k suchu. Zbytek byl rozpuštěn ve 100 ml 1,2-dichlorethanu, za míchání ochlazen na 0 °C a k roztoku bylo přikapáno 8,7 g pyridinu. Během 1 hodiny byl přikapán roztok 13,2 g 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolanu vzorce III v 50 ml 1,2-dichlorethanu, směs byla míchána 3 hodiny při 20 °C a zředěna vodou. Organická vrstva byla oddělena, vodná promyta 20 ml 1,2-dichlorethanu. Spojené organické roztoky byly promyty 5% HCl, vodou a vysušeny bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla bylo získáno 13,0 g (96 %) esteru obecného vzorce I, kde Ar značí 4-isobutylfenyl.

Příklad 2

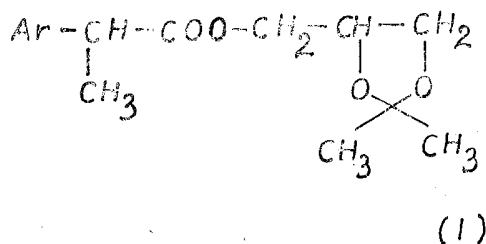
Směs 4,9 g kyseliny obecného vzorce II, kde Ar značí 2-fluor-4-bifenylyl, 3,6 g thionylchloridu a 20 ml toluenu byla zahřívána 3 hodiny k varu, odpařena k suchu a zbytek rozpuštěn ve 30 ml dichlormethanu. K roztoku ochlazenému na 0 °C bylo přikapáno 2,02 g triethylaminu, 0,1 g 4-dimethylaminopyridinu a během 30 minut bylo přikapáno 2,64 g 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolanu vzorce III. Směs byla míchána 3 hodiny při 20 °C a po zředění vodou zpracována jako v příkladě 1. Bylo získáno 6,0 g (84 %) esteru obecného vzorce I, kde Ar je 2-fluor-4-bifenylyl, jako netěkavý olej.

Příklad 3

Směs 5,2 g kyseliny obecného vzorce II, kde Ar značí 4-(2-thenoyl)-fenyl, 5 g oxalylchloridu a 50 ml toluenu byla zahřívána 2 hodiny k varu a po odpaření byl zbytek rozpuštěn ve 30 ml toluenu. Při 0 °C bylo k roztoku přidáno 2,02 g triethylaminu a během 30 minut přikapán roztok 2,64 g 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolanu vzorce III. Směs byla míchána 12 hodin při 20 °C a zpracována jako v příkladu 1. Bylo izolováno 6,81 g (91 %) esteru obecného vzorce I, kde Ar značí 4-(2-thenoyl)-fenyl.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

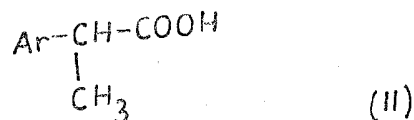
1. Monoglyceridy 2-arylpropionových kyselin obecného vzorce I,



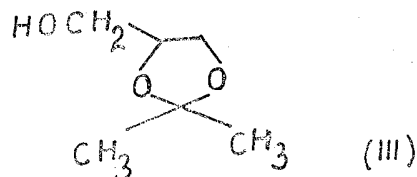
kde Ar značí

4-isobutylfenyl,
2-fluor-4-bifenylyl,
6-methoxy-2-naftyl,
4-(2-thenoyl)fenyl,
5-benzoyl-2-thienyl.

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



kde Ar má shora uvedený význam, působí 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolanem vzorce III



při teplotě 0 až 50 °C v prostředí terciárního aminu, s výhodou pyridinu nebo triethylaminu nebo ethyldiisopropylaminu, popřípadě katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu po dobu 1 až 12 hodin, načež se po zředění reakční směsi vodou izoluje extrakcí organickým rozpouštědlem monoglycerid obecného vzorce I.