

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89 109

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 18.11.70 (P.162663)

Pierwszeństwo: 01.05.70 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.74

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1977

MKP C07c 147/14
C07c 63/60

Int. Cl.²
C07C 147/14
C07C 63/60

CZYTELNIKA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co., Inc., Rahway
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania izomeru cis kwasu 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-3-idenylooctowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania izomeru cis kwasu 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-3-indenilo-octowego. Kwas ten wykazuje właściwości przeciwzapalne, działanie przeciwbólowe i obniżające gorączkę, w związku z tym jest użyteczny w leczeniu chorób związanych z bólami, podwyższoną temperaturą ciała lub stanami zapalnymi. W leczeniu tego rodzaju schorzeń kwas cis-5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-3-indenilo-octowy może być stosowany zewnętrznie, doustnie, doodbytnicowo lub pozajelitowo w dawkach od około 0,1 mg do 60 mg na 1 kg wagi ciała dziennie (korzystnie od około 1 mg do 15 mg na 1 kg wagi ciała dziennie).

Kwas 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylo-sulfinylobenzylideno/-3-indenilo-octowy jest związkiem nowym, którego synteza została opisana w równoległych opisach patentowych nr P 144488, 162658, 162659, 162660, 162661, 162663. Oczywiście jest, że kwas ten tworzy izomery cis i trans. W izomerze cis grupa benzyldenowa połączona jest pod pierścieniem fenyłowym pierścienia indenylowego. Izomer cis jest chemicznie bardziej stabilny, a biologicznie bardziej aktywny od izomeru trans.

Atom siarki w kwasie 5-fluoro-2-metylo-1-/P/-metylo-sulfinylobenzylideno/-3-indenilo-octowym jest asymetryczny, wobec czego kwas ten może być rozdzielony na izomery (+) i (–) za pomocą znanych metod.

Kwas ten jest polimorficzny i może występować w różnych postaciach krystalicznych, wobec czego może być wyodrębniony w postaci ciał stałych, o różnych temperaturach topnienia.

Sposób według wynalazku polega na przekształceniu izomeru trans kwasu 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-3-indenilo-octowego w izomer cis tego kwasu.

Przekształcenie takie można uzyskać dwoma sposobami, a mianowicie przez przekształcenie izomeru trans, w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak benzen, chloroform, dwumetylosulfotlenek, trójetyloamina itp. i traktowanie mieszaniny reakcyjnej jodem w ilości 0,2–1,0% wagowych, albo przez rozpuszczenie izomeru trans lub mieszaniny izomerów cis i trans w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak metanol lub etanol i naświetlenie promieniowaniem nadfioletowym.

Produkt wyjściowy do izomeryzacji otrzymuje się przez zsyntetyzowanie 5-fluoro-2-metylo-indenonu znanyymi sposobami i poddanie reakcji tego indenonu z kwasem cyjanooctowym w celu wprowadzenia łańcucha

bocznego, zawierającego grupę karboksylową. Otrzymany kwas indeno-3-octowy poddaje się reakcji z aldehydem p-metylotiobenzoesowym, a otrzymany produkt utlenia się i otrzymuje kwas 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-3-indenylo-octowy.

Przykład I. A. Kwas 5-fluoro-2-metyloindeno-3-octowy.

Mieszaninę 6-fluoro-2-metylidanonu (18,4 g 0,112 mola (kwasu cyjanooctowego) 10,5 g 0,123 mola, (kwasu octowego) 6,6 g (i octanu amonowego) 1,76 g (w suchym toluenie) 15,5 ml). Ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przy mieszaniu przez 21 godzin zbierając wydzielającą się wodę w pochłaniaczu Dean Starka, odparowano toluen, a pozostałość rozpuszczono w 60 ml gorącego etanolu i 14 ml 2,2 N wodnego roztworu wodorotlenku potasowego. Dodano 22 g 85% KOH w 150 ml wody i mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 13 godzin w atmosferze azotu. Etanol usunięto w próżni, dodano 500 ml wody, roztwór wodny przemyto eterem i ogrzewano do wrzenia z węglem aktywnym. Przesącz wodny zakwaszono do wartości pH 2 przez dodanie 50% kwasu solnego, po czym ochłodzono i odsączono osad. W ten sposób otrzymano kwas 5-fluoro-2-metylidenylo-3-octowy, o temperaturze topnienia 164–166°.

B. Kwas 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylotiobenzylideno/-3-indenylo-octowy.

Kwas 5-fluoro-2-metylo-3-indenylo-octowy (15 g, 0,072 mola) p-metylotiobenzaldehyd (14,0 g 0,091 mola) i metanolan sodowy (13,0 g, 0,24 mola) ogrzewano w 200 ml metanolu w temperaturze 60° w atmosferze azotu przy mieszaniu przez 6 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wiano do 750 ml lodowatej wody, zakwaszono 2,5 N kwasem solnym, a wytrącony osad utarto z małą ilością eteru w celu otrzymania kwasu 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylotiobenzylideno/-3-indenylo-octowego o temperaturze topnienia 187–188,2°.

C. Kwas 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-3-indenylo-octowy.

Do roztworu kwasu 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylotiobenzylideno-3-indenylo-octowego (3,4 g, 0,01 mola) w mieszaninie 250 ml metanolu i 100 ml acetonu dodano roztwór nadjodanu sodowego (3,8 g, 0,018 mola) w wodzie (50 ml) przy mieszaniu. Po 18 godzinach dodano 450 ml wody i odparowano w próżni rozpuszczalniki organiczne w temperaturze poniżej 30°. Wytrącony produkt odsączono, suszono i krystalizowano z octanu etylu. Otrzymano kwas 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-3-indenylo-octowy o temperaturze topnienia 184–186°.

D. Kwas cis-5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-3-indenylo-octowy.

W kolbie o pojemności 100 ml zaopatrzonej w mechaniczne mieszadło i chłodnicę zwrotną umieszczono 50 ml benzenu i 0,0294 M kwasu 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-3-indenylo-octowego. Mieszaninę ogrzewano aż do rozpuszczenia substancji, a następnie dodano 0,5 g Darce G – 60. Roztwór ogrzewano przez 0,5 godziny, sączono na gorąco przez uprzednio ogrzany sączek Ertla, a osad przemyto 2 razy po 5 ml benzenu w temperaturze 75–80°. Do połączonych przesączy dodano 28 ml jodu i mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 3 godziny, po czym schłodzono do temperatury 63–65° i mieszano aż do ukazania się kryształów. Całość ogrzewano do temperatury 70–73° pozostawiono w tej temperaturze na 0,5 godziny, a następnie ochłodzono z szybkością 5° na 15 minut do temperatury 20–23° i utrzymywano w tej temperaturze przez 18 godzin. Następnie roztwór sączono, produkt przemyto 2 razy po 7 ml benzenu w temperaturze 20–22° i suszono pod ciśnieniem 3 mm HG w temperaturze 110°. Otrzymano kwas cis-5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-3-indenylo-octowy o temperaturze topnienia 184–186°.

Przykład II. A. Kwas 5-fluoro-2-metylideno-3-octowy.

Mieszaninę 6-fluoro-2-metyloindenonu (18,4 g, 0,112 mola) kwasu cyjanooctowego (10,5 g, 0,123 mola), kwasu octowego (6,6 g) i octanu amonowego (1,7 g) w 15,5 ml suchego toluenu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przy mieszaniu przez 21 godzin zbierając wydzieloną wodę w pochłaniaczu Dean Starka. Toluen odparowano, a pozostałość rozpuszczono w 60 ml gorącego etanolu i 14 ml 2,2 N wodorotlenku potasowego. Następnie dodano 22 g 85% KOH w 150 ml wody i mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 13 godzin w atmosferze azotu. Etanol odparowano w próżni, dodano 500 ml wody, roztwór wodny przemyto eterem i zagrzano do wrzenia z węglem aktywnym. Przesącz zakwaszono do wartości pH 2,50% kwasem solnym, ochłodzono i odsączono produkt. Otrzymano kwas 5-fluoro-2-metyloindenylo-3-octowy, o temperaturze topnienia 164–166°.

B. Kwas 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylotiobenzylideno/-3-indenylo-octowy.

Kwas 5-fluoro-2-metylo-3-indenylo-octowy (15 g, 0,072 mola) (p-metylotiobenzaldehyd) (14,0 g, 0,091 mola) i metanolan sodowy (13,0 g, 0,24 mola) ogrzewano w metanolu (200 ml) w temperaturze 60° w atmosferze azotu przy mieszaniu przez 6 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wiano do 750 ml lodowatej wody, zakwaszono 2,5 N kwasem solnym i przesączono. Osad roztarto z małą ilością eteru i otrzymano 5-fluoro-2-metylo/p-metylotiobenzylideno/-3-indenylo-octowy o temperaturze topnienia 187–188,2°C.

C. Kwas 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-3-indenylo-octowy.

Do roztworu kwasu 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylotiobenzylideno/-3-indenylo-octowego (3,4 g, 0,01 mola), w mieszaninie metanolu (250 ml) i acetonu (100 ml) dodano roztwór nadjodanu sodowego (3,8 g, 0,018 mola) w 50 ml wody. Następnie dodano 450 ml wody (po 18 godzinach) i odparowano rozpuszczalnik organiczny pod zmniejszonym ciśnieniem poniżej 30°. Produkt odsączono i przekrystalizowano z octanu etylu. Otrzymano kwas 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-3-indenylo-octowy o temperaturze topnienia 184–186°.

D. Kwas cis-5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-3-indenylo-octowy.

Roztwór 13,1 g kwasu trans-5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-3-indenylo-octowego w 2 litrach metanolu naświetlano światłem nadfioletowym przez 24 godziny. Metanol odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość krystalizowano z octanem metylu. Otrzymano czysty izomer cis o temperaturze topnienia 184–186°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania izomeru cis kwasu 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-3-indenylo-octowego, z n a m i e n n y t y m, że roztwór izomeru trans powyżej wymienionego kwasu przekształca się w roztwór izomeru cis tego kwasu za pomocą jodu.

2. Sposób wytwarzania izomeru cis kwasu 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-3-indenylo-octowego, z n a m i e n n y t y m, że roztwór izomeru trans wyżej wymienionego kwasu przekształca się w roztwór izomeru cis tego kwasu za pomocą promieniowania nadfioletowego.

