



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

258279

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 307/16

(22) Přihlášeno 29 01 87

(21) PV 575-87.I

(40) Zveřejněno 12 11 87

(45) Vydáno 14 04 89

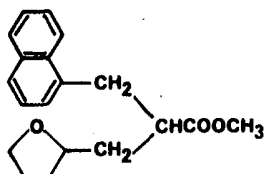
(75)

Autor vynálezu

VALENTA VLADIMÍR ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,  
MILLER VLADIMÍR RNDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy methylesteru kyseliny  
2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové

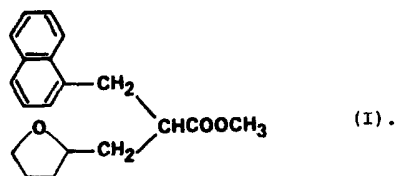
Řešení spadá do oboru syntézy léčiv.  
Jeho předmětem je způsob přípravy methyl-  
esteru kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-  
-3-(1-naftyl)propionové vzorce I



(I),

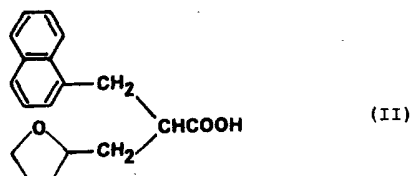
který je meziproduktem výroby léčiv,  
zvláště látek s cerebrálně vasodilatační  
aktivitou. Způsob přípravy látky vzorce I  
podle řešení spočívá v reakci sodné soli  
kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové s dimethylsulfátem ve vrou-  
cím methanolu. Ester vzorce I, jakož i  
výchozí kyselina jsou směsí dvou racemátů.

Vynález se týká způsobu přípravy methylesteru kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové vzorce I



Látka vzorce I je meziproduktem výroby léčiv, zvláště látek s vasodilatační, spasmolytickou a lokálně anestetickou účinností. Představitelem této skupiny léčiv je preparát naftydrofuryl, tj. 2-diethylaminoethylester kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové, užívaný ve formě hydrogenoxalátu jako cerebrální vasodilatans v gerontologii, zvláště gerontopsychiatrii.

O látce vzorce I je zmínka v publikaci (Szarvasi E. et al.: Bull. Soc. Chim. Fr. 1963, 1 181) a je uvedeno, že byla připravena v 70% výtěžku z kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové vzorce II



esterifikací methanolem za katalysy kyselinou sírovou. Jak výchozí kyselina vzorce II, tak i ester vzorce I jsou vzhledem k přítomnosti dvou chirálních center v molekule směsí dvou racemátů. Pro produkt byly uvedeny t.v. 170 °C/53 Pa, resp. 185 až 187 °C/133 Pa.

Nyní bylo zjištěno, že výhodnější způsob esterifikace kyseliny vzorce II spočívá v reakci sodné soli kyseliny vzorce II s dimethylsulfátem v methanolu. Roztok sodné soli kyseliny vzorce II v methanolu se získá reakcí volné kyseliny s ekvivalentem roztoku methoxidu sodného v methanolu. Vlastní esterifikace proběhne při teplotě varu směsi. Pokud se jako výchozí látky použije čisté kyseliny vzorce II, získané termickou dekarboxylací krystalické kyseliny 1-(tetrahydro-2-furyl)-3-(1-naftyl)propan-2,2-dikarboxylové, získá se methylester již jako odparek tak čistý, že pro jeho další použití jej není třeba destilovat. Podle plynové chromatografie obsahuje takto získaný produkt 95 % žádané stereoisomerní směsi. Podle vysokotlaké kapalinové chromatografie obsahuje tato směs 35 % racemátu A a 65 % racemátu B. Právě uvedený nový způsob přípravy esteru vzorce I je předmětem tohoto vynálezu.

Dále uvedený příklad je pouhou ilustrací možností vynálezu a není jeho účelem vyčerpávajícím způsobem popisovat všechny možnosti vynálezu.

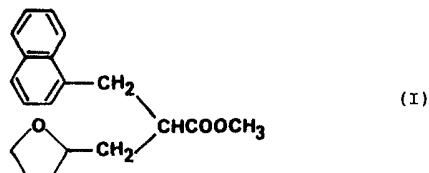
#### P ř í k l a d

Sodík (1,8 g) se rozpustí ve 20 ml methanolu a k vzniklému roztoku methoxidu sodného se za míchání přidá roztok 19,6 g kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové (II) (stereoisomerní směs, která byla získána termickou dekarboxylací krystalické kyseliny 1-(tetrahydro-2-furyl)-3-(1-naftyl)propan-2,2-dikarboxylové ve 20 ml methanolu. Při 40 °C se za míchání během 1 h přikape roztok 9,7 g dimethylsulfátu v 10 ml methanolu, směs se míchá 2 h při 50 °C, přidá se ještě 2,7 g dimethylsulfátu a směs se vaří 2 h pod zpětným chladičem. Methanol se oddestiluje za atmosférického tlaku, zbytek se zředí chloroformem, roztok se promyje 10% roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a vodou, a vysuší se síranem sodným. Chloroform se potom dokonale oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek (20,3 g, 97 %) předsta-

vuje surový produkt, který je v této podobě použitelný k dalším reakcím. Pro kontrolu se vzorek předestiluje, t.v. 176 až 180 °C/67 Pa, což je v dobré shodě s uvedenou literární hodnotou.

#### P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy methylesteru kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové vzorce I



vyznačující se reakcí sodné soli kyseliny 2-(tetrahydrofurfuryl)-3-(1-naftyl)propionové s dimethylsulfátem ve vřoucím methanolu, přičemž roztok sodné soli jmenované kyseliny v methanolu se připraví reakcí volné kyseliny s ekvivalentním množstvím methoxidu sodného v methanolu.