

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

176563

Bejelentés napja: 1976. VI. 17.

(ME—1991)

Elsőbbsége: Német Szövetségi Köztársaság:
1975. VI. 19. (P 25 27 352.3)

Közzététel napja: 1980. IX. 27.

Megjelent: 1981. IX. 30.

Nemzetközi osztályozás:

C 07 C 33/04

C 07 C 33/10

C 07 C 43/20



Feltalálók:

dr. Gante Joachim vegyész, Darmstadt,
dr. Kurmeier Hans-Adolf vegyész, Darmstadt,
dr. Orth Dieter vegyész, Darmstadt,
dr. Schacht Erich vegyész, Darmstadt,
dr. Wild Albrecht állatorvos, Darmstadt,
Német Szövetségi Köztársaság

Szabadalmas:

Merck Patent Gesellschaft,
Darmstadt,
Német Szövetségi Köztársaság

Eljárás alkin-származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű új alkinszármazékok — e képletben

R^1 1—4 szénatomos alkilcsoportot vagy fenilcsoportot,
 R^2 hidrogénatomot vagy acetilcsoportot,
 R^3 fluor-, klór- vagy brómatomot,
 R^4 hidrogén- vagy fluoratomot képvisel
 $n=0$ vagy 1 — előállítására.

A találmány olyan új vegyületek előállítása, amelyek antiflogisztikus hatásuknál fogva előnyösen alkalmazhatók gyógyszerek hatóanyagaiként. Ezt a feladatot a fenti meghatározásnak megfelelő (I) általános képletű vegyületek előállításával oldottuk meg.

Azt találtuk, hogy ezeket a vegyületeket a szervezet jól tolerálja és emellett értékes farmakológiai tulajdonságokat mutatnak. Különösen antiflogisztikus (gyulladásgátló) tulajdonságaikkal tűnnek ki, amelyek például a Newbould, Brit. J. Pharmacol., 21, 127—136 (1963) által leírt adjuváns arthritis-teszt módszerével mutathatók ki patkányon. Továbbá például analgetikus (fájdalomcsillapító) és antipiretikus (lázcsökkentő) hatásuk is van, amely a szokásos farmakológiai módszerekkel mutatható ki. Tapasztaltunk továbbá koleszterinszint-csökkentő — kimutatható Levine és munkatársai, Automation in Analytical Chemistry, Technicon Symposium 1967, Mediad, New York, 25—28. old. módszerével — trigliceridszint-csökkentő — kimutatható Noble és Campbell, Clin. Chem., 16, 166—170 (1970) módszerével — és a trombociták aggregációját gátló hatásokat is az (I) általános képletű vegyületeknél.

Az (I) általános képletű vegyületek e tulajdonságaik

2

alapján ember- és állatgyógyászati gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként alkalmazhatók. Felhasználhatók továbbá ezek a vegyületek további értékes gyógyszerek előállításának kiindulási anyagaiként is.

5 E leírásban egyszerűség céljából az R^3 és R^4 szubsztituenseket hordozó terminális fenilcsoportot „A” csoportként fogjuk említeni.

A találmány tárgyát tehát a fenti meghatározásnak megfelelő (I) általános képletű vegyületek előállítása képezi. Az (I) általános képletben R^1 jelentése előnyösen metilcsoport, R^2 jelentése pedig előnyösen hidrogénatom. Az R^3 és R^4 szubsztituensek egyformák vagy különbözők lehetnek; előnyösen e szubsztituensek egyike hidrogénatom, másika pedig hidrogén-, fluor- vagy klóratom. Előnyösek továbbá az oly vegyületek is, amelyekben R^3 és R^4 egyaránt fluoratomot képvisel. R^1 jelenthet továbbá etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoportot is. Az R^2 jelentése lehet továbbá acetilcsoport is.

20 A fentebb meghatározott „A” csoport tehát az (I) általános képletben előnyösen egy helyettesítetlen vagy egyszeresen helyettesített fenilcsoportot vagy egy fluoratomokkal kétszeresen helyettesített fenilcsoportot képvisel. Az egyszeresen helyettesített fenilcsoportban ez a helyettesítő előnyösen a p-helyzetben áll, állhat azonban az o- vagy m-helyzetben is. Kétszeresen helyettesített fenilcsoportokban az R^3 és R^4 szubsztituensek előnyösen a 2,4-helyzetben állnak; állhatnak azonban a 2,3-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-helyzetben is.

30 Az „A” csoport előnyösen tehát fenil-, o-, m- vagy

különösen p-fluor-fenil-, o-, m- vagy különösen p-klór-fenil-, 2,4-difluor-fenil-csoport, továbbá o-, m- vagy p-bróm-fenil-, 2,3-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-difluor-, 2,3-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5- vagy különösen klór-fluor-fenil-, mint 2-klór-3-, -4-, -5- vagy -6-fluor-fenil-, 3-klór-2-, -4- vagy -5-fluor-fenil-, 4-klór-2- vagy -3-fluor-fenil-, 5-klór-2-fluor-fenil-, mint 2,4-dibróm-fenil-, bróm-fluor-fenil-, mint 2-bróm-4-fluor- vagy 4-bróm-2-fluor-fenil-csoport.

Ha $n=1$, akkor az $A-(O)_n-(p)-C_6H_4-$ csoport előnyösen 4-(4-klór-fenoxi)-fenil-csoport lehet. Egyébként n előnyös jelentése 0; ennek megfelelően az $A-(O)_n-(p)-C_6H_4-$ csoport előnyösen egy a terminális fenilcsoporton helyettesített vagy helyettesítetlen bifenil-4-csoport lehet.

A találmány értelmében tehát különösen azokat az (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő, amelyekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és n közül legalább az egyik a fentiekben előnyösnek mondott jelentéssel bír.

A találmány értelmében előállítható (I) általános képletű vegyületek egyes előnyös csoportjait az alábbiakban (Ia)–(If) alatt soroljuk fel; az e csoportokba tartozó vegyületek az alábbiakban nem említett szubsztituensek helyén a fenti meghatározásban szereplő szubsztituensek valamelyikét tartalmazzák, míg az alábbiakban megadott szubsztituensek előnyös jelentését e felsorolás tartalmazza:

(Ia): A fenil-, fluor-fenil- vagy difluor-fenil-csoport;

(Ib): A fenil-, o- vagy p-fluor-fenil- vagy 2,4-difluor-fenil-csoport;

(Ic): A fenil-, o- vagy p-fluor-fenil-, p-klór-fenil- vagy 2,4-difluor-fenil-csoport, R^1 metilcsoport, R^2 hidrogénatom, $n=0$;

(Id): A fenil-, o- vagy p-fluor-fenil-, p-klór-fenil- vagy 2,4-difluor-fenil-csoport, R^1 metilcsoport, R^2 acetilcsoport $n=0$;

(Ie): A fenil-, o- vagy p-fluor-fenil-, p-klór-fenil- vagy 2,4-difluor-fenil-csoport, R^1 metilcsoport, R^2 hidrogénatom, $n=1$;

(If): A fenil-, o- vagy p-fluor-fenil-, p-klór-fenil- vagy 2,4-difluor-fenil-csoport, R^1 metilcsoport, R^2 acetilcsoport, $n=1$.

A fenti meghatározásnak megfelelő (I) általános képletű vegyületeket a találmány értelmében oly módon állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet — ahol Q funkcionálisan módosított hidroxilcsoportot képvisel, R^1 , R^3 , R^4 és n jelentése pedig megegyezik az (I) általános képlet alatt adott meghatározás szerintivel — valamely szolvilizálószerrel kezelünk, és adott esetben a kapott, R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet valamely acetilezőszerrel kezeljük.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítása egyébként önmagukban ismert eljárási műveletekkel történik; e műveleteket az irodalom — például az olyan kézikönyvek, mint Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New York — ismer-

teti. A találmány szerinti eljárásban e műveleteket az ilyenfajta reakciók esetében ismert és szokásos reakciókörülmények között folytatjuk le. Az eljárás megvalósítása során önmagukban ismert és itt részletesen ismertetést nem igénylő eljárás-változatokat is alkalmazhatunk.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítása során felhasználásra kerülő kiindulási vegyületek részben már ismert anyagok. Amennyiben e kiindulási vegyületeket az irodalom még nem ismerteti, úgy azok az ismeretekhez hasonló módon, önmagukban ismert eljárásokkal állíthatók elő. A kiindulási vegyületek kívánt esetben in situ is képezhetők, oly módon, hogy az előállított kiindulási vegyületet nem különítjük el előállítási reakcióelegyből, hanem azonnal tovább reagáltatjuk a megfelelő (I) általános képletű vegyületté.

Az (I) általános képletű vegyületeket tehát a fentebbi meghatározásnak megfelelő (II) általános képletű vegyületek szolvilizise, különösen hidrolízise útján állítjuk elő. A (II) általános képletben Q egy funkcionálisan módosított hidroxilcsoportot képvisel, amely például fém-alkoholát- vagy pedig acilcsoport alakjában lehet jelen.

A Q előnyös jelentése egy —OM általános képletű fém-alkoholát-csoport, amelyben M valamely fématom egy ekvivalensét képviseli; így például lehet M egy alkálifém- vagy alkáliföldfématom, különösen lítium-nátrium, kálium, rubídium vagy kalcium egy ekvivalense; jelenthet továbbá M egy —MgHal, —CaHal, —SrHal vagy —BaHal csoportot is, ahol Hal klór-, bróm- vagy jódatomot képvisel. Lehet azonban M valamely nehézfématom, például valamely, a periódusos rendszer 1. vagy 2. mellékcsoportjába tartozó fém, mint réz, cink, kadmium vagy higany egy ekvivalense is.

A Q helyén —OM csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket előnyösen in situ állítjuk elő. E vegyületek előállítása különösen úgy történhet, hogy valamely $A-(p)-C_6H_4-CO-R^1$ vagy $A-O-(p)-C_6H_4-CO-R^1$ általános képletű karbonilvegyületet — ahol A és R^1 jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — valamely fém-acetilddel reagáltatunk.

Így például az említett karbonilvegyületeket alkálifém- vagy alkáliföldfém-acetilidekkel, előnyösen nátrium- vagy lítium-acetilddel, továbbá kálium- vagy kalcium-acetilddel reagáltathatjuk valamely, a reakció szempontjából közömbös oldószerben, 0 °C és 100 °C közötti, előnyösen körülbelül 15–50 °C hőmérsékleten. Oldószerként például nyíltláncú rövidszénláncú éterek, mint dietil-, diizopropil- vagy diizobutiléter, ciklusos éterek, mint tetrahidrofurán vagy dioxán, rövidszénláncú acilamidok, mint formamid vagy acetamid, rövidszénláncú alkilcsoportokat tartalmazó dialkil-acilamidok, mint dimetil-formamid, dietil-formamid vagy dimetil-acetamid, rövidszénláncú alkanol-acetátok, mint metilál, dimetil-szulfoxid és/vagy dietil-szulfoxid jónak tekintetbe. Adott esetben a reakciót inert gázlégkörben, például nitrogén- vagy argon-áramban folytathatjuk le.

Az említett alkálifém-acetilidek helyett azok diaminokkal, például etilén-diaminnal képezett komplexei is alkalmazhatók; előnyösen a lítium-acetilid etilén-diamin-komplexe alkalmazható erre a célra. Ezt a reakciót is a fentebb említett oldószerek valamelyikében, például tetrahidrofuránban, dimetil-szulfoxidban és/vagy dioxánban folytathatjuk le, előnyösen szobahőmérsékleten, valamely inert gáz-, például nitrogén jelenlétében.

A karbonilvegyületek alkálifém- vagy alkáliföldfém-acetilidekkel való reakcióját előnyösen olyan szerekkel is lefolytathatjuk, amelyek a megadott reakciókörülmények között acetilénnel in situ képeznek acetilidet. Ennek példaként az alkálifém- és alkáliföldfém-amidok, -hidridek és -enolátok, továbbá maguk az alkálifémek és alkáliföldfémek, valamint szerves alkálifémvegyületek, mint fenil- vagy naftalin-nátrium, -kálium vagy -lítium említhetők. Lefolytatható továbbá a reakció oly módon is, hogy az említett karbonilvegyületeket (például enolátjaikat) alkálifém- vagy alkáliföldfém-vegyületté alakítjuk át, majd ezt reagáltatjuk tovább in situ acetilénnel.

Az $A-(p)-C_6H_4-CO-R^1$ vagy $A-O-(p)-C_6H_4-CO-R^1$ általános képletű karbonilvegyületek acetilénnel való reagáltatása adott esetben valamely alkalikus katalizátor, mint valamely alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid, -alkoholát vagy -karbonát, például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-metilát, kálium-metilát, nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát jelenlétében is lefolytatható. Ebben az esetben is valamely, a reakció szempontjából közömbös oldószer, például valamely szénhidrogén, mint benzol, toluol vagy xilol jelenlétében (adott esetben 0,5–5 súly% oleinsav hozzáadásával) dolgozhatunk; lefolytatható azonban ez a reakció valamely aktív oldószer, mint valamely ciklusos éter, például tetrahidrofuran vagy dioxán, rövidszénláncú alkil- és acilcsoportot tartalmazó dialkilamid, például dimetil-formamid, valamely éter, például dietil-, diizopropil- vagy di-terc-butil-éter, piridin és/vagy rövidszénláncú alkohol, mint metanol vagy etanol reakcióközegként való alkalmazásával is, a fentebb megadott reakciókörülmények között. A kálium-hidroxidot előnyösen éterben, kevés etanol jelenlétében alkalmazzuk, ebben az esetben előnyösen 20–50 °C hőmérsékleten dolgozunk; a kálium-hidroxidot feleslegben alkalmazzuk, hosszabb (például 6–24 óra) és csekély acetilén-túlnyomás (például 2–15 atm, előnyösen körülbelül 8 atm) alkalmazásával.

Az $A-(p)-C_6H_4-CO-R^1$ vagy $A-O-(p)-C_6H_4-CO-R^1$ általános képletű karbonilvegyületek alkálifém- vagy alkáliföldfém-acetilidekkel, például előnyösen nátrium- vagy lítium-acetiliddel, továbbá kalcium- vagy kálium-acetiliddel való reagáltatása cseppfolyós ammóniában is lefolytatható, adott esetben valamely fentebb említett közömbös oldószer hozzáadásával. A reakcióelegyet ennek során előnyösen acetilénnel telített állapotban tartjuk. Körülbelül –77 °C és –33 °C közötti hőmérsékleten, 30 perctől 48 óráig, előnyösen 1–14 óráig tartó reakcióidővel dolgozunk. Adott esetben előnyös lehet például 1–50 atm túlnyomás alkalmazása; ilyenkor a reakcióhőmérséklet magasabb is lehet, például –30 °C és +30 °C között.

A találmány szerinti eljárás egy további előnyös kiviteli alakja esetében a Q helyén —OM csoportot és ez utóbbiban M helyén valamely nehézfém-, például ezüst-, réz- vagy higanyatom egy ekvivalensét tartalmazó (II) általános képletű vegyületet in situ állíthatjuk elő valamely $A-(p)-C_6H_4-CO-R^1$ vagy $A-O-(p)-C_6H_4-CO-R^1$ általános képletű vegyület etinilezése útján, előnyösen valamely katalizátor jelenlétében, különösen vizes oldatban, magasabb (50–150 °C) hőmérsékleten, az acetilént túlnyomáson alkalmazva. Katalizátorként a periódusos rendszer 1. vagy 2. mellékcsoportjába tartozó fémek acetilidjei, például réz- vagy hi-

gany-acetilid alkalmazhatók; tekintetbe jöhetnek ezek acetilénnel képezett addíciós vegyületei is. Az ilyen katalizátorokat hordozóra, például finom elosztású szilícium-dioxidra felvitt alakban vagy ilyen hordozókkal összekevert állapotban is alkalmazhatjuk. Az alkalmazásra kerülő acetilén valamely inert gázzal, például nitrogénnal hígítható, például 2:1 arányban. A reakció 20 perctől 36 óráig terjedő időt vehet igénybe, általában azonban körülbelül 0,5–6 óra alatt befejeződik.

A Q helyén —OM csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá az $A-(p)-C_6H_4-CO-R^1$ vagy $A-O-(p)-C_6H_4-CO-R^1$ általános képletű karbonilvegyületekből valamely etinil-magnézium-halogeniddel a Grignard-szintézis szokásos reakciókörülményei között történő reagáltatás útján, előnyösen valamely, a reakció szempontjából közömbös oldószerben, például kis vagy nagyobb szénatomszámú éter, mint dietiléter, diizopropiléter, dietilénlikol-dietiléter vagy dietilénlikol-dibutiléter, ciklusos éter, például tetrahidrofuran vagy dioxán és/vagy szén-tetraklorid reakcióközegként való alkalmazásával, körülbelül 0 °C és 70 °C közötti, előnyösen 0 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten. Az említett etinil-magnézium-halogenid helyett más $M-C\equiv CH$ általános képletű fém-acetilid, például etinil-cink- vagy -kadmium-halogenidek vagy ezüst-acetilid is alkalmazhatók ugyanilyen vagy hasonló reakciókörülmények között.

Előállíthatók továbbá a (II) általános képletű vegyületek az $A-(p)-C_6H_4-CO-C\equiv CH$ vagy $A-O-(p)-C_6H_4-CO-C\equiv CH$ általános képletű karbonilvegyületek alkil-magnézium-halogenidekkel való reagáltatása vagy $R^1-CO-C\equiv CH$ általános képletű vegyületek $A-(p)-C_6H_4-MgHal$ vagy $A-O-(p)-C_6H_4-MgHal$ általános képletű bifenilil- vagy fenoxifenil-magnézium-halogenidekkel — ahol Hal klór-, bróm- vagy jódatomot képvisel — lefolytatott Grignard-reakciója útján is. Az említett szerves magnéziumvegyületek helyett ehhez a reakcióhoz a megfelelő R^1-Li vagy $A-(p)-C_6H_4-Li$ vagy $A-O-(p)-C_6H_4-Li$ általános képletű lítiumvegyületek is alkalmazhatók; ilyen esetekben is a fentebb megadott reakciófeltételek alkalmazhatók.

Az $A-(p)-C_6H_4-CO-C\equiv H$ vagy $A-O-(p)-C_6H_4-CO-C\equiv CH$ általános képletű karbonilvegyületek például az $A-(p)-C_6H_4-COX$ vagy $A-O-(p)-C_6H_4-COX$ általános képletű karbonsav-halogenideknek (ahol X klór- vagy brómatomot jelent) ezüst- vagy alkálifém-acetilidekkel például szén-tetrakloridban lefolytatott reakciója útján állíthatók elő. Hasonló módon az $R^1-CO-C\equiv CH$ általános képletű karbonilvegyületek az R^1-COX általános képletű karbonsav-halogenidekkel való reagáltatása útján állíthatók elő. Az $A-(p)-C_6H_4-CO-R^1$ és $A-O-(p)-C_6H_4-CO-R^1$ általános képletű vegyületek az $A-C_6H_5$ vagy $A-O-C_6H_5$ általános képletű vegyületek R^1-COCl általános képletű savhalogenidekkel Friedel-Crafts szerinti acilezése vagy (amennyiben R^1 fenilcsoportot képvisel) az $A-(p)-C_6H_4-COCl$ vagy $A-O-(p)-C_6H_4-COCl$ általános képletű savkloridok benzollal, alumínium-klorid jelenlétében történő reagáltatása útján állíthatók elő.

Az $M-C\equiv CH$ általános képletű fém-acetilidek ismert módszerekkel állíthatók elő acetilénből valamely alkálifémmel, mint lítiummal, nátriummal vagy káliummal vagy valamely alkálifém-hidriddel, mint lítium-hid-

riddel, nátrium-hidriddel vagy kálium-hidriddel, vagy pedig valamely alkálifém-amiddel, mint lítium-amiddel, nátrium-amiddel vagy kálium-amiddel valamely vízmentes oldószerben, mint dioxánban, dimetil-szulfoxidban, tetrahidrofuranban és/vagy folyékony ammóniában történő reagáltatása útján.

A (II) általános képletű vegyületekben a Q szubsztituens lehet továbbá valamely aciloxicsoport, például alkanoiloxicsoport is, amelyben az alkanoil-rész előnyösen legfeljebb 7 szénatomot tartalmaz, mint például az acetil- vagy az önantoiloxicsoport; lehet továbbá benzoiloxicsoport, az alkil-részben előnyösen 1–6 szénatomos alkil-szulfoniloxi- vagy az aril-részben előnyösen 6–10 szénatomos arilszulfoniloxi-csoport, az alkil-részben előnyösen legfeljebb 6 szénatomos alkoxicsoport, az aril-részben előnyösen 6–10 szénatomos ariloxicsoport, vagy az aralkil-részben előnyösen 7–11 szénatomos aralkiloxicsoport is. Lehet a Q szubsztituens továbbá klór-, bróm- vagy jódatom, tehát egy hidrogénhalogenid-savésztercsoport is.

Azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyek Q helyén alkanoiloxi-, benzoiloxi-, alkilszulfoniloxi- vagy arilszulfoniloxi-csoportot tartalmaznak, a megfelelő, Q helyén klór- vagy brómatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületekből állíthatók elő, a megfelelő savak alkálifém-sóival való reagáltatás útján. Az említett (II) általános képletű halogénvegyületeknek a megfelelő alkálifém-alkoholátokkal való reagáltatása útján pedig olyan (II) általános képletű vegyületekhez jutunk, amelyek Q helyén étercsoportot tartalmaznak; a Q helyén klór- vagy brómatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet acetonban kálium-jodiddal történő reagáltatása útján a megfelelő, Q helyén jódatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket állíthatjuk elő.

A (II) általános képletű vegyületek szolvilizise savas, semleges vagy alkalikus közegben, körülbelül -20°C és 300°C hőmérsékleten folytatható le. Savas katalizátorként célszerűen sósav, kénsav vagy ecetsav, továbbá savasan reagáló sók, mint ammónium-klorid alkalmazhatók, bázisos katalizátorként pedig nátrium-, kálium- vagy kalcium-hidroxid, nátrium- vagy kálium-karbonát jöhet tekintetbe. Oldószerként előnyösen vizet, rövidszénláncú alkoholokat, mint metanolt vagy etanolt, étereket, mint tetrahidrofuránt vagy dioxánt, amidokat, mint dimetil-formamidot, nitrileket, mint acetonitrilt és/vagy szulfonokat, mint tetrametilén-szulfont, különösen pedig az említett oldószerek víztartalmú elegyeit alkalmazhatjuk.

A kiindulási anyagként előnyösen felhasználásra kerülő, Q helyén —OM csoportot tartalmazó (II) általános képletű fém-alkoholátokat célszerűen nem különítjük el előállítási reakcióelegyükből, hanem előállításuk után közvetlenül in situ hidrolizáljuk őket híg savakkal, például kénsavval vagy sósavval vagy vizes ammónium-klorid-oldattal, előnyösen 0°C és 30°C közötti hőmérsékleten.

A kívánt esetben oly módon is eljárhatunk, hogy a kapott, R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű alkoholt valamely szerves karbonsavval, például legfeljebb 6 szénatomos alkánsavval vagy legfeljebb 11 szénatomos arilkarbonsavval, vagy e savak valamely reakcióképes származékával, például valamely savhalogennel vagy savanhidriddel, mint ecetsav-kloriddal, p-klór-benzoészter-sav-kloriddal, ecetsav-bromiddal vagy ecetsavanhidriddel észterezzük. Az észterezést célsze-

rűen valamely savas vagy bázisos katalizátor, például valamely szervetlen vagy szerves sav, mint sósav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, kénsav, foszforsav, trifluor-ecetsav, benzolszulfonsav vagy p-toluolszulfonsav vagy valamely savas ioncserélő, vagy pedig valamely bázis, például valamely alkálifém-hidroxid, mint nátrium- vagy kálium-hidroxid, valamely alkálifém-karbonát, mint nátrium- vagy kálium-karbonát vagy valamely szerves bázis, mint piridin jelenlétében, adott esetben valamely e reakció szempontjából közömbös oldószerben, például benzolban, toluolban vagy xilolban, körülbelül 0°C és 140°C közötti, különösen 20°C és 100°C közötti hőmérsékleten folytatjuk le. Az észterezés előnyösen a megfelelő savkloriddal vagy savanhidriddel, piridinben, szobahőmérsékleten történik. Az R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű alkoholok keténekké is észterezhetők. Az L R^2 helyén —CHO csoportot tartalmazó formiátokat célszerűen a megfelelő, R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó alkoholokból állítjuk elő, hangesav feleslegével való melegítés útján.

Az (I) általános képletű vegyületek erre alkalmas bázisokkal való reagáltatás útján fiziológiai szempontból ártalmatlan fémsókká is átalakíthatók. Ilyen sókként különösen a nátrium-, kálium-, kalcium-, magnézium-, réz(I)- és réz(II)-sók jönnek tekintetbe.

A fémsók alakjában kapott termékekből viszont az (I) általános képletű vegyületeket savakkal vagy vízzel való kezelés útján szabadíthatjuk fel.

Az (I) általános képletű vegyületek egy aszimmetriacentrumot tartalmaznak és rendszerint racém alakban képződnek. A racémátokat az irodalomban leírt mechanikai vagy kémiai módszerekkel bonthatjuk szét az optikai antipódokra.

Az (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiai szempontból ártalmatlan fémsóik szilárd, folyékony és/vagy félfolyékony gyógyszerészeti vivőanyagokkal való összekeverés útján ember- vagy állatgyógyászati gyógyszerkészítményekké alakíthatók. Vivőanyagként olyan szerves vagy szervetlen vegyületek jönnek tekintetbe, amelyek parenterális vagy helyi alkalmazásra megfelelnek és amelyek a hatóanyagként alkalmazott új vegyületekkel nem reagálnak; ilyenek például a víz, növényi olajok, benzilalkoholok, polietilén-glikolok, zselatin, tejcukor, keményítő, magnézium-sztearát, talkum, vazelin és koleszterin. Enterális alkalmazás céljaira tabletták, dragsék, kapszulák, szirupok, kanalas orvosságok vagy végbélkúpok készíthetők. Parenterális alkalmazásra különösen oldatok, előnyösen olajok vagy vizes oldatok, továbbá szuszpenziók, emulziók vagy implantátumok, helyi alkalmazás céljaira pedig kenőcsök, krémek vagy púdereket készíthetők. Az új vegyületek liofilizálhatók is és az így kapott liofilizátumokat például injekciós készítmények előállítására használhatjuk fel. Az említett gyógyszerkészítmények kívánt esetben sterilizálhatók, vagy pedig segédanyagokat, mint simítószereket, tartósító-, stabilizáló- és/vagy nedvesítőszereket, emulgeátorokat, az ozmózis nyomás befolyásolására alkalmas sókat, pufferanyagokat, színező, ízesítő és/vagy illatosító adalékokat is tartalmazhatnak. A készítményekhez kívánt esetben egy vagy több további hatóanyagot, például vitaminokat is adhatunk.

A találmány szerinti eljárással előállítható hatóanyagokat általában az ismert és kereskedelmi forgalomban levő gyulladásgátló szerekhez hasonló módon alkalmazhatjuk a gyógyászatban. Előnyös adagjuk körülbelül

5 mg és 500 mg között, különösen 10 mg és 250 mg között lehet adagolási egységeként. A napi adagok előnyösen körülbelül 0,1 mg és 10 mg között lehetnek, 1 kg testsúlyra számítva. Az egyes esetekben alkalmazandó célszerű adagolás azonban különböző tényezőktől, például a kezelt személy vagy állat korától, testsúlyától, általános egészségi állapotától, nemétől, táplálási módjától, az adagolás időpontjától és módjától, az egyes vegyületek hatékonyságától, a szervezethez való kiválasztódás sebességétől, az esetleg kombinációban alkalmazott egyéb gyógyszerektől és a megbetegedés súlyosságától is függ. A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagokat elsősorban orális úton alkalmazhatjuk a gyógyászatban.

Az alábbi következő példákban leírt (I) általános képeltű vegyületek mindegyike különösen alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

A példákban „szokásos módon történő feldolgozás” alatt a következő műveletek értendők: a kapott nyers termékhez a szükséghez képest vizet adunk, valamely szerves oldószerrel, mint benzollal, kloroformmal vagy diklór-metánnal extraháljuk, a szerves oldószeres fázist elkülönítjük, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, le-
szűrjük és bepároljuk, majd a kapott maradékot kromatografálással és/vagy kristályosítással tisztítjuk.

1. példa

0,84 g nátrium-hidrid és 18 ml vízmentes dimetil-szulfoxid elegyét nitrogén-légkörben 30 percig melegítjük 70—75 °C hőmérsékleten. Lehűlés után a reakcióelegyhez 10 ml vízmentes tetrahidrofuránt és indikátorként csekély mennyiségű difenil-metánt adunk, majd az elegybe acetilengázt vezetünk a vörös szín eltűnéséig. Ezután nitrogén-gázáram átvezetése közben 7,4 g 4'-fluor-4-acetil-bifenil — amelyet 4-fluor-bifenil acetil-kloriddal alumínium-klorid jelenlétében történő reagáltatása útján állíthatunk elő — 20 ml tetrahidrofurán és 7 ml dimetil-szulfoxid elegyével készített oldatát adjuk hozzá. A képződő 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-but-1-in-3-ol-nátriúmsót tartalmazó reakcióelegyet vízes ammónium-klorid-oldattal hidrolizáljuk és a szokásos módon feldolgozzuk. Az így kapott 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-3-hidroxi-butin-1 80—82 °C-on olvad.

2—7. példa

Az 1. példában leírttal egyező módon állítjuk elő a megfelelő acetil-bifenilil-, illetőleg acetil-4-fenoxi-fenil-származékokból nátrium-acetiliddal való reagáltatás útján az alább felsorolt további hasonló vegyületeket is:

2. 3-(2'-Fluor-bifenilil-4)-3-hidroxi-butin-1,
op.: 86—88 °C. Hozam: 87%.
3. 3-(4'-Klór-bifenilil-4)-3-hidroxi-butin-1,
op.: 106—107 °C.
4. 3-(4'-Bróm-bifenilil-4)-3-hidroxi-butin-1,
op.: 114—116 °C.
5. 3-(2',4'-Difluor-bifenilil-4)-3-hidroxi-butin-1,
op.: 64—66 °C.
6. 3-[4-(4-Fluor-fenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butin-1,
op.: 54—56 °C.
7. 3-[4-(4-Klór-fenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butin-1,
op.: 55—57 °C.

8. példa

Az 1. példában leírttal egyező módon, 8 g 4'-fluor-4-propionil-bifenil — amelyet 4-fluor-bifenilből állíthatunk elő propionil-kloriddal alumínium-klorid jelenlétében történő reagáltatás útján — nátrium-acetiliddal való reagáltatása és ezt követő hidrolízis útján 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-3-hidroxi-pentin-1 keletkezik, amely 69—71 °C-on olvad. Hozam: 79%.

9—10. példa

A 8. példában leírt módon állítjuk elő a megfelelő 1-formil-, 1-propionil-, 1-butiril-, 1-pentanoil- illetve 1-benzoil-bifenilil- illetve -(4-fenoxi)-fenil-származékokból nátrium-acetiliddal való reagáltatás útján az alábbi alkin-vegyületeket is:

9. 3-(4'-Fluor-bifenilil-4)-3-hidroxi-heptin-1,
op.: 61—63 °C.
10. 3-(4'-Fluor-bifenilil-4)-3-fenil-3-hidroxi-propin,
op.: 95—97 °C.

11. példa

214 g 4'-fluor-4-acetil-bifenilt 3 óra alatt hozzácsepegtetünk egy 25 g fém-nátriumból 600 ml cseppfolyós ammóniával készített nátrium-acetilid-oldathoz. Az elegyet — 35 °C hőmérsékleten 150 percig keverjük, majd a képződött 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-but-1-in-3-ol-nátriúmsót tartalmazó oldathoz 65 g ammónium-kloridot adunk és az ammóniát körülbelül 12 óra alatt elpárologtatjuk. A maradék szokásos módon történő feldolgozása után 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-3-hidroxi-butin-1-et kapunk, amely 80—82 °C-on olvad. Hozam: 73%.

12. példa

8,34 g lítiumot 3 óra alatt beadagolunk 900 ml cseppfolyós, acetilénnel telített ammóniába, — 70 °C hőmérsékleten. Amint az elegy kék színe eltűnt, 214 g 4'-fluor-4-acetil-bifenil 200 ml észterrel készített oldatát adagoljuk hozzá egy óra alatt, acetilengáz egyidejű bevezetése közben. Ezután a képződött 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-but-1-in-3-ol-lítiumsót tartalmazó oldatból az ammóniát 20—25 °C hőmérsékleten elpárologtatjuk és egyidejűleg annyi étert adunk hozzá, hogy az elegy térfogata körülbelül állandó maradjon. Az ammónia eltávolítása után az acetilengáz bevezetését megszakítjuk és az elegyet 20 °C hőmérsékleten 12 óra hosszat állni hagyjuk. Ezután a terméket 150 ml vízzel hidrolizáljuk és az éteres fázist a szokásos módon feldolgozzuk. Az így kapott termék 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-3-hidroxi-butin-1, amely 80—82 °C-on olvad. Hozam: 84%.

13. példa

1,38 g lítium-acetilid-etiléndiamin-komplexet 3 ml abszolút tetrahidrofurán és 4 ml abszolút dimetil-szulfoxid elegyében szuszpendálunk és e szuszpenzióhoz acetilengáz bevezetése közben hozzácsepegtetjük 2,47 g 4'-klór-4-acetil-difeniléter — amelyet 4-klór-difeniléterből és

acetil-kloridból állítunk elő alumínium-klorid jelenlétében — 6 ml tetrahidrofurán és 2 ml dimetil-szulfid elegyével készített oldatát. Az elegyet nitrogén bevezetése közben 1 óra hosszat keverjük, majd a képződött 3-[4-(4-klor-fenoxi)-fenil]-but-1-in-3-ol-lítiumsót tartalmazó oldathoz vizes ammónium-klorid-oldatot adunk, az elegyet vízbe öntjük és a szokásos módon feldolgozzuk. A kapott termék 3-[4-(4-klor-fenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butin-1, amely 55—57 °C-on olvad. Hozam: 76%.

14. példa

8 g magnéziumból, 52,5 g bróm-benzolból és acetilénből acetilén-magnézium-bromid-oldatot készítünk és ehhez keverés és hűtés közben hozzáadjuk 71 g 4'-fluor-4-acetil-bifenil 200 ml éterrel készített oldatát. Az oldatot 20 °C hőmérsékleten 3 napig állni hagyjuk, majd a 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-but-1-inil-3-oxi-magnézium-bromid hidrolizálása céljából jeges vizet adunk hozzá. Az elegyet azután híg kénsavval megsavanyítjuk és éterrel extraháljuk. Vizmentes nátrium-szulfáttal történő szárítás és az oldószer elpárologtatása után 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-3-hidroxi-butin-1 marad terméként, amely 80—82 °C-on olvad. Hozam: 72%.

15. példa

22,4 g (4'-fluor-bifenilil-4)-etil-keton — amelyet 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-3-hidroxi-propion-1 króm-trioxid és kénsav elegyével vizes acetonban történő oxidációja útján állíthatunk elő — 100 ml abszolút dietiléterrel készített oldatát hozzácsepegtetjük egy 5,3 g magnéziumból és 31,2 g metil-jodidból 200 ml dietiléterrel készített és 0 °C hőmérsékletre lehűtött Grignard-oldathoz. Az elegyet keverés közben 20 °C hőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd a képződött 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-but-1-in-3-iloxi-magnézium-jodidot tartalmazó oldatot vizes ammónium-klorid-oldattal a szokásos módon hidrolizáljuk. Az így kapott termék 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-3-hidroxi-butin-1, amely 80—82 °C-on olvad. Hozam: 81%.

16. példa

6,8 g acetil-acetilént 0 °C hőmérsékleten 50 ml dietiléterben oldunk és ugyanezen a hőmérsékleten az oldatot hozzáadjuk 70 g 4'-fluor-bifenilil-4-magnézium-jodid — amelyet 4-fluor-bifenilből állítunk elő nitrálás, majd a kapott 4'-fluor-4-nitro-bifenilnek a megfelelő aminná való redukálása, az amin Sandmeyer-reakció útján 4'-fluor-4-jód-bifenillé való átalakítása és e termék magnéziummal való reagáltatása útján — 400 ml dietiléterrel készített oldatához. Az elegyet keverés közben 20 °C hőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd 20 °C-on még 2 óra hosszat keverjük. Ezután a képződött 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-but-1-in-3-iloxi-magnézium-bromid hidrolizálása céljából vizes ammónium-kloridot adunk hozzá és az elegyet a szokásos módon feldolgozzuk. Az így kapott termék 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-3-hidroxi-butin-1, amely 80—82 °C-on olvad. Hozam: 52%.

17. példa

6,8 g acetil-acetilént 50 ml dietiléterben oldunk és ezt az oldatot 0 °C hőmérsékleten hozzáadjuk 35 g 4-lítium-4'-fluor-bifenil — amelyet 4-fluor-bifenil bromozása és a kapott termék lítiummal való reagáltatása útján állítunk elő — 200 ml dietiléterrel készített oldatához. Az elegyet 20 °C hőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd 2 óra hosszat forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, azután a képződött 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-but-1-in-3-ol-lítiumsó hidrolizálása céljából vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá és a szokásos módon feldolgozzuk. Az így termékként kapott 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-3-hidroxi-butin-1 80—82 °C-on olvad. Hozam: 59%.

18. példa

5 g 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-3-hidroxi-butin-1, 25 ml ecetsavanhidrid és 25 ml piridin elegyét 20 óra hosszat melegítjük 60 °C hőmérsékleten. Ezután az elegyet vízbe öntjük és a szokásos módon feldolgozzuk. Az így kapott 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-3-acetoxi-butin-1 103—104 °C-on olvad. Hozam: 92%.

19. példa

A 18. példában leírtához hasonló módon állítjuk elő az alábbi vegyületeket is:

19. 3-(2'-fluor-bifenilil-4)-3-acetoxi-butin-1, op.: 66—68 °C.
20. 3-(4'-bróm-bifenilil-4)-3-acetoxi-butin-1, op.: 121—123 °C.
21. 3-(2',4'-difluor-bifenilil-4)-3-acetoxi-butin-1, op.: 99—101 °C.

Az alábbi példák a találmány szerint előállítható (I) általános képletű hatóanyagokat, illetőleg azok fiziológiai szempontból elfogadható sóit tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítását szemléltetik.

A) példa

1 kg 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-3-hidroxi-butin-1, 4 kg tejcukor, 1,2 kg burgonyakeményítő, 0,2 kg talkum és 0,1 kg magnézium-sztearát keverékét a szokásos módon tablettákká préselik, oly adagolással, hogy a készítmény tablettánként 100 mg hatóanyagot tartalmazzon.

B) példa

Az A) példa szerint tablettákat sajtolunk, majd ezeket a szokásos eljárással, cukorból, kukoricakeményítóből, talkumból és tragantgyantából álló bevonattal látjuk el.

C) példa

5 kg 3-(4'-fluor-bifenilil-4)-3-hidroxi-butin-1 hatóanyagot a szokásos eljárással kemény zselatinkapszulákba töltünk, kapszulánként 250 mg hatóanyag adagolásával.

A fent leírtához hasonló módon állítunk elő tablettá-

kat, drazsékat és kapszulákat egy vagy több más (I) általános képletű vegyületnek vagy fiziológiai szempontból elfogadható sójának hatóanyagként való alkalmazásával.

Szabadalmi igénypont

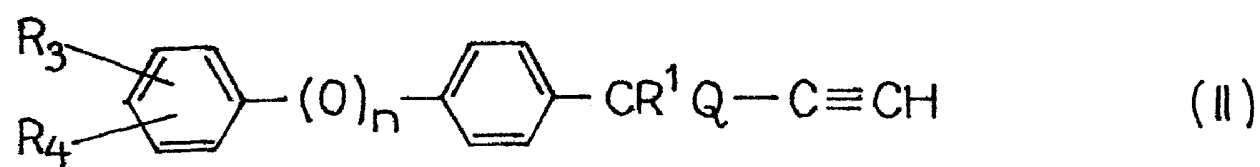
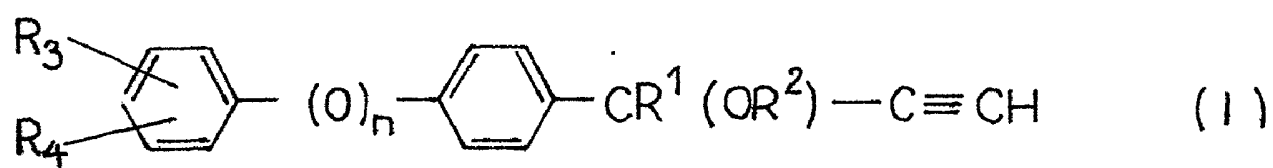
Eljárás az (I) általános képletű alkin-származékok előállítására — e képletben

R^1 1—4 szénatomos alkilcsoportot vagy fenilcsoportot, R^2 hidrogénatomot, vagy acetylcsopottot,

R^3 fluor-, klór- vagy brómatomot,
 R^4 hidrogén- vagy fluoratomot képvisel,
 $n=0$ vagy 1 —

- 5 azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet — ahol Q funkcionálisan módosított hidroxilcsoportot képvisel; R^1 , R^3 , R^4 és n jelentése pedig meg egyezik az (I) általános képlet alatt adott meghatározás szerintivel — valamely szolvilizálószerrel kezelünk, és a kapott, R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben valamely acetilézószerrel kezeljük.

1 db ábra



176563

Nemzetközi osztályozás:

C 07 C 33/04

C 07 C 33/10

C 07 C 43/20