

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

196181

Bejelentés napja: (22) 1986.01.15. (21) (194/86)

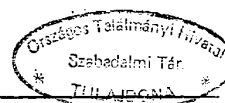
Elsőbbsége: (32) 1985.01.16.
(31) (187/85)
(33) CH

Közzététel napja: (41) (42) 1986.12.29.

Megjelent: (45) 1989.03.31.

Nemzetközi
osztályozás:

(51) NSZO
C 07 D 213/24
C 07 D 239/26
A 61 K 31/33



Feltalálók: (72)

dr. Cassal Jean-Marie, Mulhouse, FR,
dr. Edenhofer Albrecht, Riehen, prof. dr.
Ramuz Henri, Brisfelden, CH

Szabadalmas: (73)

F. Hoffmann-La Roche et Co., AG.,
Bázel, CH

(54) ELJÁRÁS POLICIKLIKUS SÓK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány (I) általános képletű policiklikus sók - mely képletben

A⁻ jelentése valamely erős szerves vagy szervetlen sav anionja;

XN⁺ jelentése fenilcsoporttal helyettesített pirimidiniumcsoport vagy fenil- vagy benzoilcsoporttal helyettesített piridiniumcsoport;

n, q és r értéke 1 vagy 0;

p értéke 1-12;

Y jelentése -CH₂- vagy -C(H,OH)-;

Z jelentése -O-, -S-, -CONH- vagy -NH-;

L jelentése adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített p-fenilén-csoport;

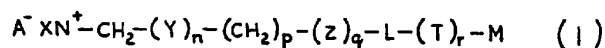
M jelentése adott esetben a 4-helyzetben halogénatommal, nitrocsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal, cianocsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoporttal helyettesített fenilcsoport;

T jelentése -O-, -CO-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -S-, -SO₂-, -NHCO-, -COCH₂- vagy -NH-csoport-

előállítására vonatkozik, a megfelelő aminokból kiindulva.

2

Az (I) általános képletű sók a koleszterin és epesók enterohepatikus keringésben való intesztinális felszívódását gátolják.



196181

Találmányunk új policiklikus sók és az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik.

Találmányunk tárgya eljárás (I) általános képletű sók előállítására

- a képletben

A⁻ jelentése valamely erős szerves vagy szervetlen sav anionja;

XN⁺ jelentése fenilcsoporttal helyettesített pirimidiniumcsoport vagy fenil- vagy benzoilcsoporttal helyettesített piridiniumcsoport;

n, q és r értéke 1 vagy 0;

p értéke 1-12;

Y jelentése -CH₂- vagy -C(H,OH)-;

Z jelentése -O-, -S-, -CONH- vagy -NH-;

L jelentése adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített p-fenilén-csoport;

M jelentése adott esetben a 4-helyzetben halogénatommal, nitrocsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal, cianocsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoporttal helyettesített fenilcsoport;

T jelentése -O-, -CO-, CH₂-, -CH₂-CH₂-, -S-, -SO₂-, -NHCO-, -COCH₂- vagy -NH-csoport.

A Chemical Abstracts 78, 155 152 k referátumban plazmingátló hatású p-nitrofenil-p-[(4-benzil-piridinium)-metil]-benzoátot írtak le. Ebben a vegyületben a piridinium-gyűrű metilén-csoporton keresztül kapcsolódik a legközelebbi fenilgyűrűhöz, míg a találmányunk szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű új vegyületekben az XN⁺ piridinium- illetve pirimidinium-gyűrű és a szomszédos fenil-gyűrű között -CH₂-(Y)_n-(CH₂)₁₋₁₅-csoport helyezkedik el.

A leírásban használt „1-4 szénatomos” jelző egyenes- vagy elágazólánccú csoportokat jelöl (például metil-, etil-, izopropil-, metoxi-, metil-tio- vagy metil-szulfonil-csoport). Az erős szerves vagy szervetlen sav anionja pl. 1-4 szénatomos alkil- vagy fenil-szulfoniloxi-, tozil-oxi-, illetve klorid-, bromid-, jodid-, perklorát-, szulfát-, foszfát- vagy nitrát-anion lehet.

Az (I) általános képletű sók hidratálva lehetnek. A hidratálás az előállítási eljárás alatt vagy az eredetileg vízmentes sók higroszkópos tulajdonságai következtében fokozatosan játszódhat le. Az (I) általános képletű sók továbbá egy vagy több aszimmetriás szénatomot tartalmazhatnak és optikailag aktív enantiomerek, diasztereomerek vagy keverékek (pl. racémátok alakjában lehetnek jelen).

Az (I) általános képletű sók közül előnyösek azok, amelyekben XN⁺ jelentése a para-helyzetben fenil- vagy benzoilcsoporttal helyettesített piridiniumcsoport és különösen azok, amelyekben A⁻ jelentése klorid- vagy bromid-anion; XN⁺ jelentése p-fenil- vagy p-benzoil-piridinium-csoport; p értéke 1, 2, 8

vagy 11; q értéke 1; n és r értéke 1 vagy 0; Y jelentése -CHOH-; Z jelentése -O-, -S-, -NH- vagy -C(O)NH- és L jelentése adott esetben metilcsoporttal helyettesített p-fenilén-csoport és M jelentése adott esetben a 4-helyzetben fluor-, klór- vagy bromáttal, trifluor-metil-, nitro-, ciano-, metoxi- vagy metil-szulfonil-csoporttal helyettesített fenil-csoport.

10 Az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselői az alábbi származékok:

1-(2-hidroxi-3-[p-(p-nitro-benzoil)-fenoxi]-

-propil)-4-fenil-piridinium-klorid;

1-[12-(p-fenetil-fenoxi)-dodecil]-4-fenil-piri-

15 dinium-klorid;

1-[3-[p-(p-klór-fenil/-tio)-fenoxi]-2-hidroxi-

-propil)-4-fenil-piridinium-klorid;

1-[3-[p-(p-ciano-benzoil)-fenoxi]-2-hidroxi-

-propil)-4-fenil-piridinium-klorid;

20 1-[9-(p-fenetil-fenoxi)-nonil]-4-fenil-piridini-

um-bromid.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű sókat oly módon állíthatjuk elő, hogy az XN⁺ kationnak megfelelő XN általános képletű helyettesített aromás amint valamely (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk (mely képletben G jelentése kilépő csoport vagy az Y helyén levő hidroxi-metilén-csoporttal epoxidot ké-

30 pezi).

A (II) általános képletű kiindulási anyagokban levő G kilépő csoport pl. klór-, bróm-, jódatom, mezil-oxi-, fenil-szulfonil-

35 oxi- vagy tozil-oxi csoport lehet. Az XN képletű amin és a kilépő csoportot tartalmazó

(II) általános képletű vegyület reakcióját a reakcióelegy forráspontjáig terjedő hőmérsékleten hajthatjuk végre. Célszerűen 80 °C körüli hőmérsékleten vagy szobahőmérsékleten dolgozhatunk. A reakcióhőmérséklet az alkalmazott reaktánsoktól függ. A reakciót adott esetben oldószeres közegben végezhetjük el. Reakcióközegként pl. aromás szénhidrogéneket (pl. toluolt vagy benzolt) vagy dimetil-formamidot vagy acetonnitrilt alkalmazhatunk.

Az XN általános képletű amin és a (II) általános képletű epoxid reakcióját oldószeres közegben végezhetjük el. Reakcióközegként pl. vizet, dioxánt vagy tetrahidrofuránt alkalmazhatunk. A reakciót savas közegben (pH < 8), célszerűen az A⁻ anionnak megfelelő sav jelenlétében, a reakcióelegy forráspontjáig terjedő hőmérsékleten - célszerűen kb.

55 70 °C-on - hajthatjuk végre.

A /Z/q csoport helyén Z' csoportként -O-, -S-, vagy -NH-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket az (V) és (VI) általános képletű vegyületek reakciójával állíthatjuk elő (ahol G' kilépő csoportot jelent).

60 Így pl. a (II) általános képletű halogénidek (pl. bromidok) - ahol pl. (Z)_q jelentése oxigénatom - oly módon állíthatók elő, hogy egy (V) általános képletű dibromidot bázis

(pl. nátrium-hidroxid) jelenlétében, oldószeres (pl. etanolos) közegben, melegítés közben (pl. 80 °C-on) reagáltatunk a (VI) általános képletű fenollal. A megfelelő (II) általános képletű epoxidok előállítására (V) általános képletű klór-epoxid (pl. epiklórhidrin) és (VI) általános képletű fenol bázis (pl. piperidin) jelenlétében, magasabb hőmérsékleten való reagáltatásával történhet. A (Z)₄ helyén -NH-csoportot tartalmazó (II) általános képletű epoxidok az (V) általános képletű klór-epoxid és (VI) általános képletű anilin-származék kálium-karbonát jelenlétében, magasabb hőmérsékleten (pl. a reakcióelegy visszafolyatósító alkalmazása mellett történő forralása közben) végzett reakciójával állíthatók elő.

Az Y helyén hidroximetilén-csoportot, Z helyén oxigénatomot és G helyén mezil-oxi-, fenil-szulfonil-oxi- vagy tozil-oxi-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket a megfelelő, G helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű diolokból állíthatjuk elő. Ezeket a diolokat oly módon állíthatjuk elő, hogy a megfelelő (VI) általános képletű fenolt egy 3-toziloxi-1,2-propán-diol-acetoniddal reagáltatjuk, majd a kapott di-oxalánt felhasítjuk (lásd 7. példa).

A (Z)₄ helyén -CONH- általános képletű csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket önmagában ismert módon a (IX) általános képletű sav vagy funkcionális származéka (pl. savklorid vagy savanhidrid (XI) általános képletű aminnal való reagáltatásával állíthatjuk elő. Így pl. egy (IX) általános képletű sav kloridját (pl. 3-klór-propionil-kloridot) egy (XI) általános képletű aminnal reagáltathatunk, oldószeres közegben (pl. kloroformban), nátrium-hidroxid-oldat jelenlétében; ily módon (Z)₄ helyén -CONH- csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet kapunk.

Az (I) általános képletű sók értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Ezek a vegyületek különösen a koleszterin és epesók intesztinális felszívódását gátolják az entero-hepatikus keringésben. Az (I) általános képletű vegyületek ennek megfelelően különböző betegségek - pl. hiperkoleszterinémia, éteroszklérozis és elhízás - kezelésére és megelőzésére alkalmazhatók.

A koleszterin intesztinális felszívódásának gátlását állatkísérletekben a következőképpen igazoljuk:

Halálfejes majmokat a teszt-vegyületet, fehérjét, keményítőt, trioleint és (26-¹⁴C)-koleszterint tartalmazó takarmánnyal orálisan etetjük. Az állatok székletét 2,5 napon át gyűjtjük. A felszívódott koleszterin mértékének a beadagolt és a széklettel kiválasztott radioaktív koleszterin különbségét tekintjük. A koleszterin-felszívódást (CHORES) a gyógyszeres kezelés előtt mért kontrollértékek százalékában fejezzük ki. Az I. táblázatban néhány (I) általános képletű vegyü-

lettel nyert eredményeket adunk meg. A táblázatban a beadagolt dózist ($\mu\text{mol/kg p.o.}$), valamint a mindenkor mért koleszterin-felszívódást (CHORES) az elő-időszak koleszterin-felszívódásának százalékában adjuk meg. A táblázat továbbá a teszt-vegyületek toxicitását (egyszeri orális adagolás, egéren) tartalmazza.

1. táblázat

A teszt- -vegyület példa száma	Dózis $\mu\text{mol/kg}$ p.o.	CHORES	Toxicitás, mg/kg p.o.
		elő- időszak %-ában	
1.	30	31	5000
2A(e)	30	45	5000
2A(o)	30	44	5000
4A(d)	30	47	
4A(e)	30	39	

Az (I) általános képletű vegyületeket a gyógyászatban alkalmazhatjuk. A hatóanyagot orális (pl. tabletták, bevonatos tabletták, drázsé, kemény- vagy lágyzselatinkapszula, oldat, emulzió vagy szuszpenzió) adagolásra alkalmas formában készíthetjük ki.

A gyógyászati készítményeket oly módon állíthatjuk elő, hogy az (I) általános képletű hatóanyagot inert, szervesen vagy szerves hordozóanyagokkal összekeverjük. Hordozóanyagként a tabletták, bevonatos tabletták, drázsék és keményzselatinkapszulák készítésénél pl. laktózt, kukoricakeményítőt, talkumot, sztearinsavat vagy sóit alkalmazhatjuk. A lágyzselatinkapszulák hordozóanyagként pl. növényi olajokat, viaszokat, zsírokat, felszílárd vagy folyékony polioloikat stb. tartalmazhatnak. Bizonyos esetekben a hatóanyag tulajdonságaitól függően a lágyzselatinkapszulák külön hordozóanyagok alkalmazása nélkül is előállíthatók. Az oldatok és szirupok készítésénél hordozóanyagként pl. vizet, polioloikat, szacharózt, invertcukrot vagy glükózt alkalmazhatunk.

A gyógyászati készítmények továbbá konzerválószereseket, oldásközvetítőket, stabilizáló-, nedvesítő-, emulgeáló-, edesítőszereseket, színezékeket, aromaanyagokat, az ozmózisnyomás változását előidéző sókat, puffereket, bevonatanyagokat vagy antioxidánsokat, továbbá kívánt esetben más gyógyszerileg értékes anyagokat tartalmazhatnak.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás gyógyászati készítmények előállítására oly módon, hogy egy vagy több, a találmányunk szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet és adott esetben egy vagy több további gyógyszerileg értékes anyagot inert gyógyászati hordozóanyagokkal

összekeverünk és galenikus formára hozunk.

A hatóanyag dózis az adott eset összes körülményeitől függően változik és orális adagolás mellett a napi dózis általában kb. 50 mg és kb. 3 g közötti érték - előnyösen kb. 0,2-1 g.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

2,06 g (6,88 millimól) 4-/2,3-epoxi-propoxi/-4'-nitro-benzofenon, 50 ml dioxán és 25 ml víz oldatához 1,06 g (6,88 millimól) 4-fenil-piridint adunk és 70 °C-on 1 n sósav hozzáadása közben pH < 8 értéken keverjük. A reakcióelegyet 70 °C-on 18 órán át keverjük, majd 20 °C-ra hűtjük, 300 ml vízzel elegyítjük és háromszor 200 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot acetontól átkristályosítjuk. Az 1-[2-hidroxi-3-[p-(p-nitro-benzoil)-fenoxi]-propil]-4-fenil-piridinium-kloridot 50%-os kitermeléssel kapjuk. Op.: 240 °C.

A kiindulási anyagként felhasznált epoxidot (op.: 120-122 °C) a 2Ba) példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

2. példa

2A) Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

2Aa) 1-[3-[p-(fluor-benzoil)-fenoxi]-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 234 °C;

2Ab) 1-[3-[p-(p-klór-benzoil)-fenoxi]-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 220 °C;

2Ac) 1-[3-[p-(p-bróm-benzoil)-fenoxi]-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 180 °C;

2Ad) 1-[3-[p-/p-anizoil/-fenoxi]-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 207 °C;

2Ae) 1-[3-[p-(p-ciano-benzoil)-fenoxi]-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 245 °C;

2Af) 1-[3-[p-(p-benzoil-o-tolil)-oxi]-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 192 °C;

2Ag) 1-[3-[p-(p-benzoil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 201 °C;

2Ah) 1-[3-[p-(metil-szulfonil)-benzoil]-fenoxi]-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 148 °C;

2Ai) 1-[3-[p-(p-klór-benzoil)-anilino]-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 248 °C;

5 2Aj) 1-[3-[p-(p-klór-benzoil-fenil)-tio]-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 229 °C;

10 2Ak) 1-[3-(p-benzil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 220 °C;

2Al) 1-[3-[p-(p-klór-fenoxi)-fenoxi]-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 208 °C;

15 2Am) 1-[3-(p-anilino-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 216 °C;

20 2An) 1-[2-hidroxi-3-[p-(p-nitro-fenil/-tio)-fenoxi]-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 234 °C;

2Ao) 1-[3-[p-(p-klór-fenil/-tio)-fenoxi]-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 187 °C;

25 2Ap) 1-[3-[p-(p-bróm-fenil/-szulfonil)-fenoxi]-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 223 °C;

30 2Aq) 1-[3-[p-(p-klór-benzamido)-fenoxi]-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 216 °C;

35 2Ar) 1-[2-hidroxi-3-(p-fenacetil-fenoxi)-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 249 °C;

2As) 1-[3-(4-bifenil-oxi)-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid, op.: 204 °C.

40 2Ba) A 2Af/ példa szerinti eljárásnál kiindulási anyagként felhasznált epoxidot a következőképpen állíthatjuk elő:

10,6 g 4-hidroxi-3-metil-benzofenon, 50 g epiklórhidrin és 3 csepp piperidin elegyét 12 órán át gőzfürdőn melegítjük. A reakcióoldatból a főlös mennyiségű epiklórhidrint vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 20 ml kloroformban oldjuk és 20 ml 3 n nátrium-hidroxid-oldat hozzáadása után szobahőmérsékleten rázatjuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk és szárazra pároljuk. Az olajos maradékból kikristályosuló 4-(2,3-epoxi-propil)-3-metil-benzofenon etanolos átkristályosítás után 56-68 °C-on olvad.

55 2Bb) A 2Ba) példában ismertetett eljárással analóg módon a 2Ae)-2Ar) példáknál kiindulási anyagként felhasznált alábbi epoxidokat állítjuk elő:

60 p-[p-(2,3-epoxi-propoxi)-benzoil]-benzonitril, op.: 100-101 °C [2Ae) példa];

4-(2,3-epoxi-propoxi)-4'-(metil-szulfonil)-benzofenon, op.: 165-167 °C [2Ah) példa];

65 4-klór-4'-[(2,3-epoxi-propil)-tio]-benzofenon, op.: 94-95 °C [2Aj) példa];

1-[p-(benzil-oxi)-fenoxi]-2,3-epoxi-propán, op.: 113-114 °C, metanol, [2Ak] példa;
 1-[p-(p-klór-fenoxi)-fenoxi]-2,3-epoxi-propán, op.: 49-52 °C, etil-acetát és petroléter elegyből [2Al] példa;
 2,3-epoxi-propil-p-(p-nitro-fenil-tio)-fenil-éter, op.: 96-99 °C, metanol-kloroform elegyből [2An] példa;
 1-[p-(p-klór-fenil-tio)-fenoxi]-2,3-epoxi-propán, op.: 61-62 °C, izopropiléterből [2Ao] példa;
 p-[(p-bróm-fenil)-szulfonil]-fenil-2,3-epoxi-propil-éter, op.: 126-128 °C, izopropanolból [2Ap] példa;
 p-klór-4'-(2,3-epoxi-propoxi)-benzaldehyd, op.: 181 °C, izopropanolból [2Aq] példa;
 4'-(2,3-epoxi-propoxi)-2-fenil-acetofenon, op.: 85-86 °C, izopropanolból [2Ar] példa.

2Bc) A 2Ai) példa szerinti eljárásnál kiindulási anyagként felhasznált epoxidot a következőképpen állíthatjuk elő:

23,2 g 4-klór-4'-amino-benzofenon, 92 g epiklórhidrin és 7 g kálium-karbonát elegyét 15 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az epiklórhidrin főlegét vákuumban bepároljuk és a szilárd maradékot víz és kloroform között megosztjuk. A szerves fázisból 4-klór-4'-[(2,3-epoxi-propil)-amino]-benzofenont izolálunk, amely kétszeres metanolos átkristályosítás után 128-129 °C-on olvad.

3. példa

3 g (9,39 millimól) 1-(3-bróm-propoxi)-4-(2-fenil-etil)-benzol, 5 g 4-fenil-piridin és 60 ml toluol elegyét 24 órán át 100 °C-on melegítjük, majd 20 °C-ra hűtjük. Szűrés és metilén-klorid/aceton elegyből történő átkristályosítás után 70%-os kitermeléssel, 128 °C-on olvadó 1-[3-(p-fenil-etil-fenoxi)-propil]-4-fenil-piridinium-bromidot kapunk.

A kiindulási anyagként felhasznált epoxidot a következőképpen állítjuk elő:

1,4 g p-(2-fenil-etil)-fenol és 10 ml etanol oldatát 0,282 g nátrium-hidroxidnak 10 ml etanollal képezett oldatához adjuk. Ezután 1,44 ml 1,3-dibróm-propánt adunk hozzá, a reakcióelegyet 2 órán át 80 °C-on melegítjük, szobahőmérsékletre hűtjük és szűrjük. A szűrletet forgóbepárlón szárítjuk. A maradékot kovasavgőlen metilén-kloriddal tisztítjuk. Színtelen olajos maradék alakjában 1-(3-bróm-propoxi)-4-(2-fenil-etil)-benzolt kapunk.

4. példa

4A) A 3. példában ismertetett eljárással analóg módon

4Aa) 3-fenil-piridinből kiindulva 1-[3-(p-fenil-etil-fenoxi)-propil]-3-fenil-piridinium-bromidot (op.: 155 °C);

4Ab) 4-fenil-piridinből kiindulva 1-[3-(p-fenil-etil-fenoxi)-propil]-4-fenil-piridinium-bromidot (op.: 169 °C);

5 4Ac) 4-benzoil-piridinből kiindulva 4-benzoil-1-[3-(p-fenil-etil-fenoxi)-propil]-piridinium-bromidot (op.: 161 °C);

10 4Ad) 9-bróm-nonil-p-fenil-etil-fenil-éterből (op.: 31 °C) kiindulva 1-[9-(p-fenil-etil-fenoxi)-nonil]-4-fenil-piridinium-bromidot (op.: 147 °C);

15 4Ae) 12-(bróm-dodecil)-p-fenil-etil-fenil-éterből (op.: 50-51 °C) kiindulva 1-[12-(p-fenil-etil-fenoxi)-dodecil]-4-fenil-piridinium-bromidot (op.: 120 °C);

20 4Af) 1-[p-(3-bróm-propoxi)-fenil]-2-fenil-1-etanonból (op.: 120 °C) kiindulva 4-fenil-1-[3-[p-(fenil-acetil)-fenoxi]-propil]-piridinium-bromidot (op.: 189 °C);

25 4Ag) 4-(3-bróm-propoxi)-benzofenonból (op.: 73-75 °C, metanolban) kiindulva 1-[3-(p-benzoil-fenoxi)-propil]-4-fenil-piridinium-bromidot (olaj);

30 4Ah) 4-(3-bróm-propoxi)-4-klór-benzofenonból (op.: 75-76 °C, metanolban) kiindulva 1-[3-[p-(p-klór-benzoil)-fenoxi]-propil]-4-fenil-piridinium-bromidot (op.: 211 °C);

35 4Ai) 4-(3-klór-propionamido)-benzofenonból kiindulva 1-[2-[(p-benzoil-fenil)-karbamoil]-etil]-4-fenil-piridinium-kloridot (op.: 251 °C);

40 4Aj) 1-(3-bróm-propoxi)-4-(p-klór-fenoxi)-benzoból [fp.: 155-160 °C/0,08 Torr] kiindulva 1-[3-[p-(p-klór-fenoxi)-fenoxi]-propil]-4-fenil-piridinium-bromidot (op.: 172 °C);

45 4Ak) 4-(3-bróm-propoxi)-4'-nitro-benzofenonból kiindulva 1-[3-[p-(p-nitro-benzoil)-fenoxi]-propil]-4-fenil-piridinium-bromidot (op.: 222 °C);

50 4Al) 4-(12-bróm-dodecil-oxi)-4'-nitro-benzofenonból kiindulva 1-[12-[(p-nitro-benzoil)-fenoxi]-dodecil]-4-fenil-piridinium-bromidot (op.: 126-127 °C);

55 4Am) 4-(3-bróm-propoxi)-4-(trifluor-metil)-benzofenonból kiindulva 1-[3-[p-(p-(trifluor-metil)-benzoil)-fenoxi]-propil]-4-fenil-piridinium-bromidot (op.: 173-177 °C) állítunk elő.

60 4B) A 4Ai) példa szerinti eljárásnál kiindulási anyagként felhasznált kloridot a következőképpen állítjuk elő:

65 3,95 g p-amino-benzofenon 100 ml kloroformmal képezett oldatához 2,6 g 3-klór-propionil-kloridot adunk, majd 26 ml 1 n nátri-

um-hidroxid-oldat hozzáadása után szobahőmérsékleten rázatjuk. A szerves fázist elválasztjuk, egymás után vízzel, 1 n sósavval és vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó olajat metanolból átkristályosítjuk. A kapott 4-(3-klór-propionamido)-benzofenon 135-136 °C-on olvad.

5. példa

A 3. példa szerint előállított bromid termékét erősen bázikus, klorid-ionokkal töltött sztirol-divinilbenzol (IRA 400) anioncserélőn átszűrjük. Az 1-[3-(p-fenil-etil-fenoxi)-propil]-4-fenil-piridinium-kloridot 95%-os kitermeléssel kapjuk. Op.: 126 °C.

6. példa

Az 5. példában ismertetett eljárással analóg módon

6a) A 4Ah) példa szerint előállított bromidból 1-[3-(p-(p-klór-benzoil)-fenoxi)-propil]-4-fenil-piridinium-kloridot (op.: 196 °C);

6b) a 4Ak) példa szerint előállított bromidból 1-[3-(p-(p-nitro-benzoil)-fenoxi)-propil]-4-fenil-piridinium-kloridot (op.: 201-203 °C);

6c) a 4Al) példa szerint előállított bromidból 1-[12-(p-nitro-benzoil)-fenoxi]-dodecil]-4-fenil-piridinium-kloridot (op.: 146 °C) és

6d) a 4Am) példa szerint előállított bromidból 1-[3-(p-(p-trifluor-metil-benzoil)-fenoxi)-propil]-4-fenil-piridinium-kloridot (op.: 170-172 °C) állítunk elő.

7. példa

A 3. példában ismertetett eljárással analóg módon 9,5 g (20,15 millimól) (S)-2-hidroxil-3-[p-(p-nitro)-fenoxi]-propil-p-toluol-szulfonátot és 10 g 4-fenil-piridint 120 ml toluolban reagáltatunk. 4,6 g 1-[(R)-2-hidroxil-3-[p-(p-nitro-benzoil)-fenoxi]-propil]-4-fenil-piridinium-kloridot kapunk. Op.: 238 °C; $[\alpha]_D^{20} = +43,8^\circ$ (c=0,8%, metanol).

A kiindulási anyagként felhasznált tozilatot a következőképpen állítjuk elő:

a) 1 g 4-hidroxil-4'-nitro-benzofenont 110 mg nátrium-hidrid és 8 ml dimetil-formamid szuszpenziójához adunk. Az elegyet 30 percen át 40-50 °C-on melegítjük, majd 1,29 g (R)-3-toziloxil-1,2-propán-diol-acetonidot és nyomnyi nátrium-jodidot adunk hozzá. A reakcióelegyet argon-atmoszférában 4 órán át 150 °C-on (olajfürdő) melegítjük. Feldolgozás és tisztítás után 930 mg 4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-metoxi]-4'-nitro-benzofe-

not kapunk.

Kitermelés: 64%, op.: 92-93 °C; $[\alpha]_D^{20} = +5,3^\circ$ (c=1%, metanol).

5 b) 0,5 g, az a) bekezdés szerint előállított dioxolán 5 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatát 0,5 ml 25%-os sósav-oldathoz adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd feldolgozzuk. 420 mg 4-[(R)-2,3-dihidroxil-propil]-4'-nitro-benzofenont kapunk, kitermelés: 95%, op.: 104-105 °C; $[\alpha]_D^{20} = -7,17^\circ$ (c=0,6%, metanol).

10 c) 500 mg, a b) bekezdés szerint előállított diol és 7,5 ml metilén-klorid oldathoz 0,75 ml piridint és 299 mg tozil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük és feldolgozzuk. 500 mg kivánt tozilatot kapunk, kitermelés: 67%, $[\alpha]_D^{20} = +4,99^\circ$ (c=0,8%, metanol).

20

6. példa

A gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel alábbi összetételű tablettákat készítünk.

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta
(I) általános képletű só	200
Mikrokristályos cellulóz	155
Kukoricakeményítő	25
Talkum	25
Hidroxil-propil-metil-cellulóz	20
Összsúly: 425 mg	

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 40 1. Eljárás (I) általános képletű policiklusos sók előállítására - a képletben
- A⁻ jelentése valamely erős szerves vagy szervetlen sav anionja;
- 45 XN⁺ jelentése fenilcsoporttal helyettesített pirimidiniumcsoport vagy fenil- vagy benzoilcsoporttal helyettesített piridiniumcsoport;
- n, q és r értéke 1 vagy 0;
- p értéke 1-12;
- 50 Y jelentése -CH₂- vagy -C(H), OH/-;
- Z jelentése -O-, -S-, -CONH- vagy -NH-;
- L jelentése adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített p-fenilén-csoport;
- 55 M jelentése adott esetben a 4-helyzetben halogénatommal, nitrocsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal, cianocsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoporttal helyettesített fenilcsoport;
- 60 T jelentése -O-, -CO-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -S-, -SO₂-, -NHCO-, -COCH₂- vagy -NH-csoport-
- 65 azzal jellemezve, hogy az XN⁺ kationnak megfelelő XN általános képletű helyettesített aromás aminál valamely (II) általános képletű

vegyülettel reagáltatjuk (mely képletben G jelentése kilépő csoport vagy az Y helyén levő hidroximetilcsoporttal epoxidot képez és Y, Z, L, T, M, n, p, q és r jelentése a fenti).

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás Y helyén hidroximetilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás XN⁺ helyén a parahelyzetben fenil- vagy benzoilcsoporttal helyettesített piridiniumcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Az 1., 2. vagy 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben A⁻ jelentése klorid- vagy bromid-anion, XN⁺ jelentése p-fenil- vagy p-benzoil-piridinium-csoport; p értéke 1, 2, 8 vagy 11; q értéke 1 n és r értéke 1 vagy 0; Y jelentése -CHOH- és Z jelentése -O-, -S-, -NH- vagy -CONH-; L jelentése adott esetben metilcsoporttal helyettesített p-fenilén-csoport és M jelentése adott esetben a 4-helyzetben fluor-, klór- vagy bróm-atommal, trifluor-metil-, nitro-, ciano-, metoxi- vagy metil-szulfonil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, azzal jellemezve, hogy a

megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 1-[2-hidroxi-3-[p-(p-nitro-benzoil)-fenoxi]-propil]-4-fenil-piridinium-klorid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-[12-(p-fenetil-fenoxi)-dodecil]-4-fenil-piridinium-klorid;

10 1-[3-[p-(/p-klór-fenil/-tio)-fenoxi]-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid;

1-[3-[p-(p-ciano-benzoil)-2-hidroxi-propil]-4-fenil-piridinium-klorid;

15 1-[9-(p-fenetil-fenoxi)-nonil]-4-fenil-piridinium-bromid

előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. Eljárás gyógyászati készítmények - különösen a koleszterin és epesavas sók enterohepatikus keringésben való intesztinális felszívódását gátló készítmények - előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű policiklikus só - a képletben A⁻, XN⁺, n, q, r, p, Y, Z, L, M és T jelentése az 1. igénypontban megadott - mint hatóanyagot inert gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és galenikus formára hozunk.

30

1 lap képletekkel

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

89.1204.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

