CH 629 755 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 C 121/417

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) 629 755

(21) Gesuchsnummer: 2505/81

(62) Teilgesuch von: 15604/76

(22) Anmeldungsdatum: 10.12.1976

(30) Priorität(en): 11.12.1975 DE 2555685
18.12.1975 DE 2557003

(24) Patent erteilt: 14.05.1982

(45) Patentschrift veröffentlicht: 14.05.1982

(73) Inhaber:
Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. 80 (DE)

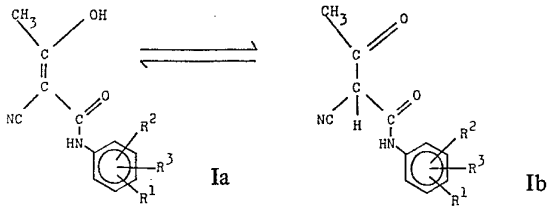
(72) Erfinder:
Dr. Klaus-Dieter Kampe, Neuenhain/Taunus (DE)
Dr. Hartmut Ertel, Kelkheim/Taunus (DE)
Dr. Günther Heubach, Kelkheim/Taunus (DE)

(74) Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Cyanessigsäureanilid-Derivate.

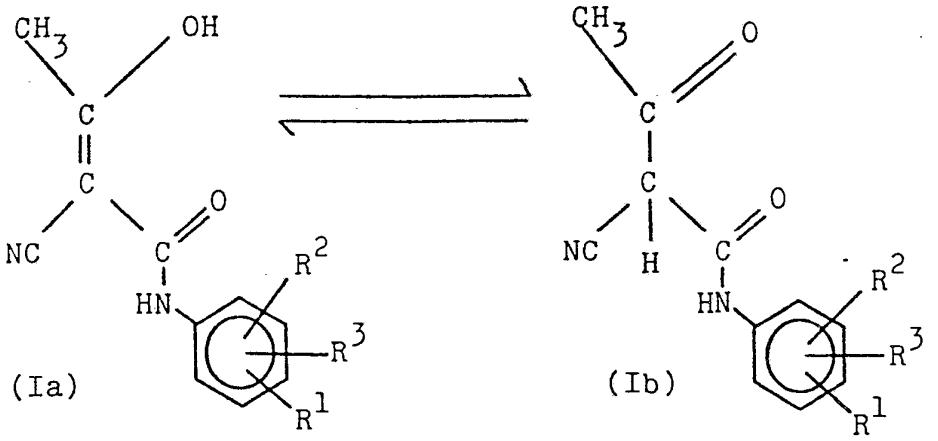
(57) Neue Hydroxyäthyliden-cyanessigsäureanilide der Formel Ia bzw. ihre tautomere Form Ib werden durch Umsetzung von Cyanaceton mit einem entsprechend substituierten Isocyanat hergestellt. Die Umsetzung erfolgt bei einer Temperatur zwischen -70 und +140°C. Die Symbole in den Formeln Ia und Ib haben die im Patentanspruch angegebene Bedeutung.

Die Verbindungen der Formel Ia und Ib sowie ihre physiologisch verträglichen Salze weisen starke antiphlogistische und analgetische sowie anthelminthische, antimykotische und fungizide Wirkung auf.



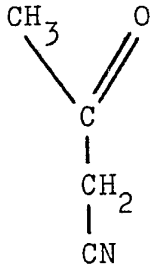
PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von neuen Hydroxyäthyliden-cyanessigsäureaniliden der Formel Ia bzw. ihrer tautomeren Form Ib



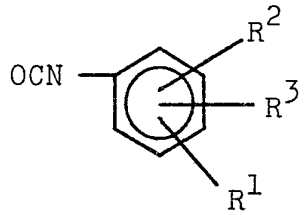
(Ia) (Ib)

in der R^1 ein Halogenatom, eine Methyl- oder Äthylgruppe, die durch 1 bis 3 Fluor- und/oder Chloratome substituiert sein kann, eine Methoxy- oder Äthoxygruppe, die durch 1 bis 4 Fluor- und/oder Chloratome substituiert sein kann, oder eine Methyl- oder Äthylmercaptogruppe; R^2 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Methyl- oder Äthylgruppe, eine Trifluormethylgruppe oder eine Methoxygruppe und R^3 ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Methoxygruppe bedeuten, oder R^2 und R^1 zusammen die $-O-CH_2-O-$Gruppierung bedeuten, und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man Cyanaceton der Formel II



(II),

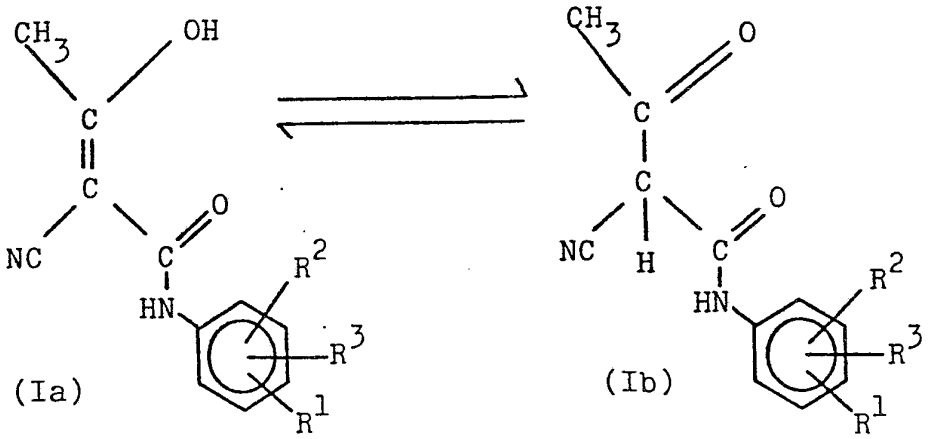
in Gegenwart von basischen Verbindungen bei einer Temperatur zwischen −70 und +140 °C mit einem Isocyanat der Formel III



(III),

in der R^1, R^2 und R^3 die bei den Formeln Ia bzw. Ib angegebene Bedeutung haben, umsetzt und gegebenenfalls ein so erhaltenes Salz eines Hydroxyäthyliden-cyanessigsäureanilids der Formel Ia bzw. Ib durch Zusatz einer starken Säure in eine Verbindung der Formel Ia bzw. Ib überführt.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer Hydroxyäthyliden-cyanessigsäureanilide der Formel Ia bzw. ihrer tautomeren Form Ib



(Ia) (Ib)

in der R^1 ein Halogenatom, eine Methyl- oder Äthylgruppe, die durch 1 bis 3 Fluor- und/oder Chloratome substituiert sein kann, eine Methoxy- oder Äthoxygruppe, die durch 1 bis 4 Fluor- und/oder Chloratome substituiert sein kann, oder eine Methyl- oder Äthylmercaptogruppe; R^2 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Methyl- oder Äthylgruppe, eine Trifluormethylgruppe oder eine Methoxygruppe und R^3 ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Methoxygruppe bedeuten, oder R^1 und R^2 zusammen die $-O-CH_2-O-$Gruppierung bedeuten, und ihrer Salze.

Bevorzugt bedeuten die Reste

R^1 ein Halogenatom, eine Methyl-, Äthyl- oder Trifluormethylgruppe, eine Methoxy- oder Äthoxygruppe oder eine durch 3 Fluoratome und ein Chloratom oder 4 Fluoratome substituierte Äthoxygruppe;

R^2 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Trifluormethylgruppe oder eine Methoxygruppe;

R^3 ein Wasserstoffatom;

sowie R^1 und R^2 zusammen eine in 3,4-Stellung stehende $-O-CH_2-O-$Gruppierung.

Besonders bevorzugt bedeuten die Reste

R^1 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe;

R^2 ein Wasserstoffatom, ein Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe;

R^3 ein Wasserstoffatom;

sowie R^1 und R^2 zusammen eine in 3,4-Stellung stehende $-O-CH_2-O-$Gruppierung.

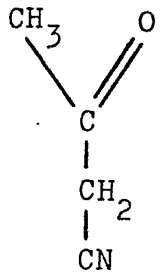
Als Salze der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen kommen Alkalisalze wie Lithium-, Natrium-, Kaliumsalze; Ammoniumsalze; Erdalkalisalze wie Magnesium--und Calciumsalze; Zinksalze; Eisensalze sowie Salze mit organischen Basen, wie beispielsweise Aminen oder Tetraalkylammoniumhydroxiden in Betracht.

Bevorzugt werden Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Magnesium- oder Calciumsalze sowie Salze mit Aminen mit 2 bis 8 C-Atomen, wie beispielsweise Piperidin, Triäthylamin, N-Äthylpiperidin, N-Methyl-morpholin, Cyclohexylamin oder Diäthanolamin.

Als erfindungsgemäss erhältliche Verbindungen seien ausser den in den Herstellungsbeispielen aufgeführten beispielsweise folgende genannt:

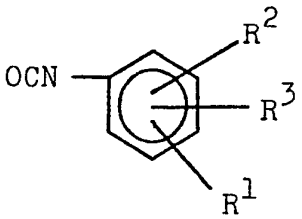
Hydroxyäthyliden-cyanessigsäure-(3-brom-, -3-fluor-, -3-jod-, -3-(1′,1′,2′-trifluor-2′-chlor-äthoxy)-, -3-(tetrafluoräthoxy)-, -4-brom-, -4-methoxy-, -4-chlor-, -4-fluor-, -3,4-dichlor-, -2,3-dichlor-, -3,5-dichlor-, -2,6-dichlor-, -3-chlor-2-methyl-, -5-chlor-2-methyl-, -3,4-dioxymethylen-, -3-äthoxy-, 3,5-bis-trifluormethyl-, -,2,4,6-trichlor-, -2-chlor-4-metoxy-, -2-trifluor-metyhl-4-chlor-, -3-methylthio- und -4-äthylthio-anilid).

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von Hydroxyäthyliden-cyanessigsäureaniliden der Formel Ia bzw. ihrer tautomeren Form Ib ist dadurch gekennzeichnet, dass man Cyanaceton der Formel II



(II),

zweckmässig in Gegenwart eines aprotischen Lösungsmittels und in Gegenwart von basischen Verbindungen bei einer Temperatur zwischen −70 und +140 °C mit einem Isocanat der Formel III



(III),

in der R^1, R^2 und R^3 die bei den Formeln Ia bzw. Ib angegebene Bedeutung haben, umsetzt und gegebenenfalls anschliessend durch Zusatz einer äquivalenten Menge oder eines Überschuss einer Mineral- und/oder einer starken organischen Säure die Verbindungen der Formel Ia bzw. Ib aus den bei der Reaktion entstandenen Salzen freisetzt.

Die Umsetzung wird bevorzugt in Gegenwart eines aprotischen Lösungsmittels bei einer Temperatur zwischen 0 und 110 °C, insbesondere zwischen 10 und 85 °C, ausgeführt. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Isooctan, Petroläther, Benzol, Toluol, Xylole und Cyclohexan und/oder Diäthyläther, Isopropyläther, 1,2-Dimethoxyäthan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dichloräthan, Tetrachloräthylen und, falls tertiäre Amine als Basen verwendet werden, auch niedere Polychloralkane wie Methylenchlorid, Chloroform und/oder Tetrachlorkohlenstoff in Frage.

Als basische Verbindungen, die vorteilhaft in äquimolaren Mengen oder in einem bis zu 20%igen Überschuss eingesetzt werden, können beispielsweise tertiäre Amine, Alkalialkoholate von niederen Alkoholen, Natriumhydrid, Alkalihydroxide oder Alkali- sowie Erdalkalicarbonate verwendet werden. Bevorzugt werden tertiäre Amine, Natrium- oder Kaliumalkoholate oder Natriumhydrid verwendet.

Nach der Umsetzung liegen die gebildeten Verbindungen Ia bzw. Ib in Form von Salzen vor, aus denen vorteilhaft in Gegenwart von Wasser durch Zusatz einer äquivalenten Menge oder eines geringen Überschusses einer Säure, bevorzugt einer Mineralsäure, die sauren Verbindungen der Formel Ia bzw. Ib freigesetzt werden, die dann häufig bereits in kristalliner Form anfallen und durch Abfiltrieren isoliert werden können. Mitunter ist es vorteilhaft, bei diesem Verfahrensschritt ein mit Wasser mischbares Lösungsmittel, bevorzugt sind hierzu niedere Alkohole, 1,2-Dimetoxyäthan und/oder Acetonitril geeignet, mitzuverwenden, da durch diese Massnahme Verunreinigungen in Lösung gehalten werden und die Cyanessigsäureanilid-Derivate der Formel Ia bzw. Ib in besser filtrierbarer Form anfallen.

Das als Ausgangsstoff verwendete Cyanaceton kann nach dem von Dahn und Hauth Helv. Chim. Acta 47, 1424 (1964) beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Wie dort und in einigen anderen Publikationen (vgl. Beilsteins Handbuch der organ. Chemie IV. Auflage, Band 3, S. 659) beschrieben, polymerisiert das Cyanaceton sehr leicht, insbesondere unter alkalischen und sauren Bedingungen. Es ist jedoch für die Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens nicht erforderlich, das Cyanaceton in reiner Form zu isolieren. Da nach erfolgter Umsetzung mit Isocyanaten der Formel III Nebenprodukte leicht abtrennbar sind, kann das zu verwendende Cyanaceton in dem Zustand als Ausgangsstoff eingesetzt werden, wie es beispielsweise bei der sauren Spaltung des 2-Cyanacetessigsäure-tert.-butylesters anfällt. Wird für diese Spaltung z. B. Toluolsulfonsäure als Katalysator verwendet [vgl. Helv. Chim. Acta 47, 1424 (1964)], so ist die Entfernung dieser Säure vor der Umsetzung mit Isocyanat nicht notwendig. Die durch Ansäuern aus ihren Salzen freigesetzten Cyanessigsäureanilid-Derivate der Formel Ia bzw. Ib kristallisieren im allgemeinen so gut, dass sie leicht von Begleitstoffen abgetrennt werden können.

Die Hyroxyalkyliden-cyanessigsäureanilide der Formel Ia bzw. Ib sind saure Verbindungen, die laut ihren NMR-Spektren überwiegend in der Enolform Ia vorliegen. Sie geben beim Zusatz von $FeCl_3$ eine braunrote bis weinrote Farbreaktion.

Sofern bei einer der Herstellungsarten die Verbindungen I zunächst in Form ihrer Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze oder als Salze organischer Basen gebildet werden und als solche in Lösung vorliegen, kann man durch

Abdampfen der verwendeten Lösungsmittel diese Salze der Verbindungen I gegebenenfalls durch Umkristallisieren reinigen. Anderseits können durch Zusatz einer äquimolaren Menge einer geeigneten Base, zweckmässig unter Mitverwendung von gegenüber den Basen inerten Lösungsmitteln zu einer Verbindung der Formel Ia bzw. Ib Salze dieser Verbindungen, hergestellt und nach Abdampfen des Lösungsmittels oder durch Zusatz von anderen Lösungsmitteln, die zur Abscheidung der Salze fürhen, isoliert werden. Als Basen können Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Magnesium-Alkoholate von niederen Alkoholen, Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium- oder Ammoniumhydroxid, Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium- oder Ammoniumcarbonat oder -bicarbonat sowie Natrium-, Magnesium- oder Calciumhydrid, Ammoniak oder Natriumamid oder organische Basen, wie beispielsweise tertiäre Amine, dienen. Bei Verwendung von Alkali- oder Erdalkalialkoholaten ist es vorteilhaft, neben gegebenenfalls mitverwendeten Lösungsmitteln in Gegenwart eines niederen Alkohols zu arbeiten. Werden vorstehend genannte Hydroxide, Carbonate und/oder Bicarbonate als Basen verwendet, ist es von Vorteil, in Gegenwart von Wasser und/oder niederen Alkoholen zu arbeiten, wobei gegebenenfalls auch andere organische Lösungsmittel mitverwendet werden können.

Bevorzugt werden als Basen Natrium- oder Kaliummethylat oder -äthylat, Kalium-tert.-butylat, Natrium-, Kalium- oder Ammoniumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -bicarbonat, Ammoniak oder Natriumhydrid verwendet.

Die Verbindungen der Formel Ia bzw. Ib weisen starke antiphlogistische und analgetische Effekte auf. Die antiphlogistischen Wirkungen liessen sich am Carrangeeninpfotenödemtest [Winter, C.A. et al. – Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)] und an der Adjuvansarthritis der Ratte [Pearson, C.M., Wood, F.D. – Arthrit. Rheumat. 2, 440 (1959)] nachweisen.

Die analgetischen Wirkungen wurden am «writhing-test» der Maus [Siegmund, E. et al. – Proc. Socl Exp. Biol. Med. 95, 729 (1957)] und am Randall-Selitto-Test der Ratte [Randall, L.O., Selitto, J.J. – Arch. int. Pharmacodyn. 111, 409 (1957)] ermittelt.

Die neuen Hydroxyäthyliden-cyanessigsäureanilide der Formel Ia bzw. Ib und ihre physiologisch vertraglichen Salze, vorzugsweise ihre Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- oder Ammoniumsalze, sind als Arzneimittel verwendbar. Die neuen Verbindungen können als Antiphlogistica und Analgetica in Mischung mit den üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen verwendet werden. Hierfür kommen feste Zubereitungen, die z.B. als Tabletten, Dragees, Kapseln oder Suppositorien verabreicht werden können oder auch flüssige Zubereitungen, die z.B. als Tropfen, Sirup oder Injektionslösungen appliziert werden können, in Betracht. Diese antiphlogistisch und/oder analgetisch wirksamen Mittel können vorzugsweise 3 bis 90% von Verbindungen der Formel Ia bzw. Ib enthalten.

Darüber hinaus wurden bei Verbindungen der Formel Ia bzw. Ib anthelminthische, antimykotische sowie fungizide Wirkungen festgestellt.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel Ia bzw. Ib können weiterhin als Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmakologisch und/oder chemotherapeutisch wirksamen Verbindungen dienen.

Beispiel 1

Eine Lösung von 5,5 g (30 mMol) 2-Cyanacetessigsäure-tert.-butylester in 60 ml Benzol wurde mit 190 mg (1 mMol) p-Toluolsulfonsäure-Hydrat versetzt und 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 3 Tropfen Wasser wurde weitere 2,5 Stunden am Rückfluss erhitzt. Danach filtrierte man von geringen Anteilen kristalliner Substanz (2-Cyano-acetessigsäure) ab und dampfte das Filtrat bei 30 °C Badtemperatur im Vakuum ein. Es hinterblieb ein farbloses Öl, das rohes Cyanaceton (nach GC 87%ig) darstellte. Dieses Produkt wurde mit 4,67 g (25 mMol) 3-Trifluormethyl-phenyl-isocyanat und 50 ml CH_2Cl_2 versetzt. In die gebildete Lösung tropfte man unter Rühren in 6 Minuten 2,74 g (27 mMol) Triäthylamin ein. Die sich dabei bis nahe an den Siedepunkt erwärmende Lösung wurde 1 Stunde am Rückfluss gekocht und anschliessend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 40 ml Wasser und 10 ml Methanol versetzt, die Mischung intensiv duchgeschüttelt und dann mit 6n Salzsäure angesäuert. Dabei fiel ein Niederschlag aus, der in kurzer Zeit in eine Kristallmasse überging. Durch Zumischen von Äthanol entstand eine Suspension, die abgesaugt wurde. Der Filterrückstand wurde mit Wasser/Methanol 3 : 1 und zuletzt mit wenig Methanol ausgewaschen und getrocknet. Man erhilt 5,65 g (≙ 70% Ausbeute, bezogen auf Cyanacetessigsäure-tert.-butylester) reines Hydroxyäthyliden-cyanessigsäure-(3-trifluormethylanilid) vom Fp. 181 bis 182 °C.

Beispiel 2

Ausgehend von 5,5 g (30 mMol) Cyanacetessigsäure-tert.-butylester wurden nach der im Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise 3,2 g rohes, benzolhaltiges Cyanaceton hergestellt, das noch etwa 1 mMol p-Toluolsulfonsäure enthielt. Dieses Produkt wurde in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und bei + 5 bis + 12 °C unter Rühren und bei Feuchtigkeitsausschluss in eine Mischung von 900 mg 80%iger Natriumhydrid-Öl-Suspension (≙ 30 mMol NaH) in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran eingetropft. Anschliessend tropfte man zu der Mischung bei 0 bis + 5 °C unter Rühren eine Lösung von 5,8 g (29 mMol) 3-Bromphenylisocyanat in 40 ml Tetrahydrofuran und rührte danach 30 Minuten bei 50 °C. Nach dem Eindampfen der Reaktionsmischung im Vakuum wurde der Rückstand mit 40 ml Eiswasser und 10 ml Methanol versetzt und durchgeschüttelt, dann gab man 5,5 ml 6n Salzsäure zu. Der ausgefallene Niederschlag kristallisierte. Durch Äthanolzugabe brachte man den anfangs teils öligen Niederschlag in eine gute absaugbare Form. Der Filterrückstand wurde nach dem Absaugen mit Äthanol/Wasser 1 : 1 und Methanol ausgewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt danach 4,3 g (51% Ausbeute, bezogen auf Cyanacetessigsäure-tert.-butylester) reines Hydroxyäthyliden-cyanessigsäure-(3-bromanilid) vom Fp. 178 bis 180 °C.

Beispiel 3

Wie im Beispiel 1 beschrieben wurde ausgehend von 5,5 g (30 mMol) Cyanacetessigsäure-tert.-butylester 3,1 g rohes Cyanaceton hergestellt. Dieses wurde in 20 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und bei etwa 0 °C unter Rühren in eine Mischung von 850 mg 80%iger NaH-Öl-Suspension und 50 ml absolutem Acetonitril eingetropft. Anschliessend wurde bei Raumtemperatur unter Rühren zur Mischung eine Lösung von 3,7 g (27 mMol) 4-Fluorphenylisocyanat in 20 ml absolutem Acetonitril getropft. Dabei liess man die Temperatur bis auf 35 °C ansteigen, rührte 1 Stunde bei 35 °C weiter und dampfte die Mischung im Vakuum ein. Der Rückstand wurde wie im Beispiel 2 beschrieben aufgearbeitet. Man erhielt nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus Äthanol und wenig Wasser 3,60 g (≙ 55% Ausbeute) reines Hydroxyäthyliden-cyanessigsäure-(4-fluoranilid) vom Fp. 170 bis 171 °C.

Beispiele 4 bis 8

Nach der in den Beispielen 1 bzw. 2 beschriebenen Arbeitsweise wurden hergestellt:

Hydroxyäthliden-cyanessigsäure-(4-bromanilid), Fp. 207 bis 209 °C, Ausbeute 55%.

Hydroxyäthyliden-cyanessigsäure-(3,4-dichloranilid), Fp. 209 bis 210 °C, Ausbeute 57%.

Hydroxyäthyliden-cyanessigsäure-(2-äthoxyanilid), Fp. 110 bis 111 °C, Ausbeute 32%.

Hydroxyäthyliden-cyanessigsäure-(2,4-dichloranilid), Fp. 140 bis 141 °C, Ausbeute 56%.

Hydroxyäthyliden-cyanessigsäure-(4-chlor-2-trifluormethyl-anilid), Fp. 131 bis 133 °C, Ausbeute 51%.

Beispiel 9

Hydroxyäthyliden-cyanessigsäure-(3-trifluormethyl-anilid)-cyclohexylammoniumsalz

27 g (0,1 Mol 2-Hydroxyäthyliden-cyanessigsäure-(3-trifluormethyl-anilid) wurden in 100 ml Methylenchlorid suspendiert, gerührt und bei Raumtemperatur tropfenweise mit 11 g (0,11 Mol) Cyclohexylamin versetzt. Anschliessend wurde das entstandene Gemisch eingedampft, wobei ein festes Produkt hinterblieb, das sich mit Cyclohexan auswaschen liess. Nach dem Trocknen wurden 27 g (≙ 73% Ausbeute) Hydroxyäthyliden-cyanessigsäure-(3-trifluormethyl-anilid)-cyclohexylammoniumsalz vom Fp. 157 bis 159 °C erhalten.

Analyse: $C_{18}H_{22}F_3N_3O_2$

berechnet:

C 58,5 H 6,0 N 11,4 MG 369,4%

gefunden:

C 58,5 H 6,0 N 11,1%.

Beispiel 10

Hydroxyäthyliden-cyanessigsäure-(3-trifluormethyl-anilid)-diäthanolammoniumsalz

30 g (0,11 Mol) 2-Hydroxyäthyliden-cyanessigsäure-(3-trifluormethyl-anilid) wurden in 100 ml Äthylacetat suspendiert, gerührt und bei Raumtemperatur tropfenweise mit 11,5 g (0,11 Mol) Diäthanolamin versetzt. Das Gemisch wurde während des Zutropfens homogen. Beim Eindampfen der klaren braunen Lösung hinterblieb ein fester Rückstand, der nach Auswaschen mit Cyclohexan 32 g (≙ 76% Ausbeute) reines Hydroxyäthyliden-cyanessigsäure-(3-trifluormethyl-anilid)-diäthanolammoniumsalz-hemihydrat vom Fp. 96 bis 98 °C lieferte.

Analyse: $C_{16}H_{20}F_3N_3O_4$

berechnet mit $\frac{1}{2}H_2O$:

C 50,0 H 5,5 N 10,9 MG 375,4%

gefunden:

C 50,3 H 5,8 N 11,0%.