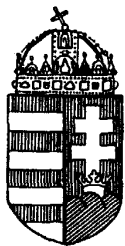


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

200 316 B

(22) Bejelentés napja: 1987.09.22.

(21) 4269/87

(33) US

(32) 1986.09.22.

(31) 910.096

(51) Int Cl⁵

C 07 C 69/76

C 07 C 63/33

C 07 C 233/65

A 61 K 31/16

A 61 K 31/185

A 61 K 31/235

(41) (42) 1988.07.28.

(45) Megadás meghírdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.05.28.

(72) Feltaláló:

Chandraratna, A.S. Roshantha, El Toro, Kalifornia, US

(73) Szabadalmaz:

Allergan, Inc., Irvine, Kalifornia, US

ELJÁRÁS ETINIL-FENIL-CSOPORTOT TARTALMAZÓ RETINSAV- SZÁRMA- ZÉKOK ÉS AZ EZEKET HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek képletében

A jelentése (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, karboxil- vagy amino-karbonil-csoport.

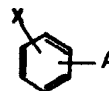
A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – mely képletben A jelentése a fentiekben megadott és X jelentése bróm- vagy jódatom – egy (III) képletű vegyülettel tetra-kisz-trifenil-foszfin-palládium jelenlétében egy megfelelő oldószerben reagáltatnak; és kívánt esetben egy kapott A helyében (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrolizissal savvá alakítanak;

és kívánt esetben egy kapott savat bázissal, majd oxalil-kloriddal kezelnek és egy kapott savkloridot ammónium-hidroxiddal egy A helyében amino-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítanak.

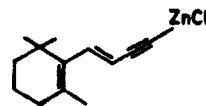
Az előállított vegyületek a retinsavhoz hasonló hatásúak, alkalmazhatók bőrbetegségek kezelésére.



(I)



(II)



(III)

A leírás terjedelme: 5 oldal, 2 ábra

HU 200 316 B

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű, retinoidhoz hasonló hatással rendelkező vegyületek, valamint az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Közelebbről a találmány olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik, ahol a retinsav savas csoportot tartalmazó részében lévő három olefin-kötést tartalmazó csoportot etinil-fenil-csoporttal helyettesítjük. Kísérleteink során úgy találtuk, hogy a retinsav ilyen jellegű szerkezeti módosításával a retinsavéhoz hasonló hatású vegyületeket nyerhetünk.

Az 56-123.903. sz. japán szabadalmi leírás nematocid hatású vegyületeket ír le, a vegyületek 2-(2-(((1,1-dimetil)-dimetil-szilil)-oxi)-etil-alfa-(4-(2,6,6-trimetil-ciklohexán-1-il)-3-butén-1-inil)-1-ciklopentén-1-metanol szerkezetűek, amelyen az 1-(2,6,6'-trimetil-ciklohex-1'-enil)-but-1-én-3-in szerkezeti egység szerepel. Azonban kizárólag ez a csoport hasonló a jelen leírásban és a fenti japán szabadalmi leírásban leírt vegyületekben. A jelen találmánynak a japán szabadalmi leírásban leírt vegyületekhez hasonló vegyületek nem képezik tárgyát.

A találmány szerinti eljárással olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, melyek képletében A jelentése (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, karboxil- vagy amino-karbonil-csoport.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek bőrbántalmak, például akne, Darier betegség, psoriasis, ichtiózis, ekcéma, felületi bőrgyulladás, és felhám rákbetegségek kezelésére alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek ízületi gyulladásos betegségek és egyéb immunológiai rendellenességek (például lupus erythematosus) kezelésére is alkalmasak, mivel a seb behegesedését elősegítik. A vegyületek továbbá alkalmasak a szem nedvesedésével kapcsolatos betegség kezelésére is.

A találmány további tárgya eljárás gyógyászati készítmények előállítására, melyek hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak gyógyászati alkalmas segédanyaggal együtt.

A találmány szerinti eljárást úgy végezzük, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – mely képletben A jelentése a tárgyi körben megadott és X jelentése bróm- vagy jódatom –

egy (III) képletű vegyülettel tetrakisz-trifenilfoszfin-palládium jelenlétében egy megfelelő oldószerben reagáltatunk; és kívánt esetben egy kapott A helyében (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrolizissal savvá alakítunk; és kívánt esetben egy kapott savat egy bázissal, majd oxalil-kloriddal kezelünk és egy kapott savkloridot ammónium-hidroxiddal egy A helyében amino-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk.

A találmány szerinti előnyös vegyületek azok, ahol a benzol-gyűrűn lévő etinil-csoportot helyettesítő para helyzetű, A jelentése -COOH, vagy 1-4 szénatomos alkil-észter.

A legelőnyösebb vegyületek a 4-(4'-(2,6,6'-trimetil-ciklohexil-1-enil)-but-3'-én-1'-inil)-benzoésav-etilészter és a 4-(4'-(2,6,6-trimetil-ciklohex-1-enil)-but-3'-én-1'-inil)-benzoésav.

A találmány szerinti vegyületeket szisztémikusan vagy topikálisan adhatjuk a betegeknek a kezelendő

betegségtől, a betegség kezelési módjától, a szükséges dózis nagyságától, és számos egyéb tényezőtől függően.

Bőrbetegségek kezelése esetén általában előnyös, ha a hatóanyagot topikálisan adjuk a betegeknek, bár bizonyos esetekben, például súlyos cisztás akne vagy psoriasis esetén orálisan is adagolhatjuk.

Bármely szokványos topikális készítmény, például oldat, szuszpenzió, gél, kenőcs, tapasz vagy hasonló használható. Az ilyen topikális készítmények a szakirodalomban jól ismertek, például a Remingt's Pharmaceutical Science (17. kiadás, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania) írja le készítésüket. Topikális kezelés céljára a hatóanyagot por vagy spray, különösen előnyösen aerosol formájában is alkalmazhatjuk.

Ha a hatóanyagot szisztémikusan használjuk, port, tablettát, pirulát vagy hasonló készítményeket, vagy szirupot, elixirt készíthetünk belőle orális adagolás céljára. Intravénás vagy intraperitoneális kezelés céljára injekció formájában beadható oldatokat vagy szuszpenziókat készíthetünk. Bizonyos esetekben a hatóanyagot kúp vagy bőr alá helyezhető, nyújtott hatású készítmény vagy intramuszkuláris injekció formájában készíthetjük ki.

Az ilyen topikális készítményekhez egyéb gyógyhatású anyagokat is adhatunk, például olyanokat, amelyek a bőr kiszáradásának kezelésére alkalmasak, fényvédő hatásúak, a bőrbetegség kezelésére alkalmasak, megelőzik a fertőzést, csökkentik a gyulladást vagy irritációt, és hasonlókat.

A bőrbetegség vagy egyéb más ismert vagy felfedezett, a retinsavhoz hasonló vegyületekkel kezelhető betegségeket úgy kezelünk, hogy egy vagy több találmány szerinti vegyület terápiásan hatékony dózist adjuk a betegnek. A terápiás koncentráció az a koncentráció, amely az adott negatív állapotot pozitív irányban változtatja meg, vagy pedig visszaszorítja a betegség terjedését. Bizonyos esetekben a találmány szerinti vegyületek potenciálisan alkalmasak lehetnek arra, hogy profilaktikusan alkalmazzuk őket egy adott állapot kialakulásának megelőzésére.

A megfelelő terápiás vagy profilaktikus koncentráció mindig esetenként változó, és bizonyos esetekben a kezelendő állapot súlyosságától és a betegnek a kezelésére való érzékenységtől függ. Ennek megfelelően minden esetre nem javasolható egy bizonyos dózismagyság, hanem ezt az adott betegség jellemzőitől függően kell megválasztanunk.

A megfelelő koncentrációt rutin vizsgálatokkal állapíthatjuk meg. Azonban feltehető, hogy például akne vagy hasonló bőrbetegség kezelésére 0,01-1,0 mg/készítmény ml koncentrációjú készítmény topikális kezelés esetén megfelelő terápiás hatást eredményez. Ha szisztémikus kezelést alkalmazunk, várható, hogy számos olyan betegség kezelésére, melyre a találmány szerinti vegyületek alkalmasak, 0,01-5 mg/testtömeg/kg napi dózis megfelelő lesz.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek retinsavéhoz hasonló hatását a retinsav hatásának klasszikus mérési módszerével igazoltuk. A klasszikus módszer szerint a retinsavnak az ornitin dekarboxilázra gyakorolt hatását mérik.

A retinsav és a sejbúrjázás közötti összefüggést elsőnek Verma és Boutwell (Cancer Research, 1977,

37, 2196-2201) állapította meg. Cikkekben leszögezték, hogy az omítin dekarboxiláz (ODC) aktivitása a poliamin bioszintézist megelőzően megnőtt. Másutt megállapították, hogy a poliamin szintézis növekedése a sejtburjánzással együtt jár ill. azzal összefügg. Így ha az ODC aktivitását meg tudják gátolni, a sejt túlburjánzás megváltoztatható.

Bár az ODC aktivitás okai ismeretlenek, tudjuk, hogy a 12-O-tetradekanoil-forbol-13-acetén (TPA) ODC hatást indukál. A retinsav meggátolja azt, hogy a TPA kiváltsa az ODC hatást. A találmány szerinti vegyületek szintén meggátolják azt, hogy a TPA kiváltsa az ODC aktivitást, mint azt a Cancer Res. 1975, 1662-1670. oldalán leírt kísérlettel lényegében azonos kísérlettel bizonyítottuk.

Várható, hogy a találmány szerinti vegyületek számos kémiai szintézis módszerrel előállíthatók. A találmány szerinti vegyületek előállításának szemléltetésére bemutatunk néhány lehetséges változatot, melyekkel a vegyületeket előállítottuk. A leírt eljárások lényegének figyelembevételével az adott területen jártas szakember bármely más, találmány szerinti (I) általános képletű vegyületet elő tud állítani, ezért nem kívánjuk a találmányt az itt leírt speciális kiviteli módokra korlátozni.

A találmány szerinti vegyületek előállítását az 1. reakcióvázlaton szemléltetjük.

Az 1. reakcióvázlaton szereplő (2) általános képletű vegyületben X jelentése brómatom vagy jód-atom, előnyösen jód-atom. R jelentése a fenti reakcióvázlaton rövidszénláncú alkilcsoport.

A (2) általános képletű vegyületek a megfelelő savakból állíthatók elő. Ezek a savak (I) általános képletű vegyületek) kereskedelmi forgalomban kapható vegyületek, vagy ismert módszerekkel előállíthatók.

Az észterezést úgy hajtjuk végre, hogy a savat egy megfelelő alkohol oldatában, tionil-klorid jelenlétében refluxfeltét alatt forraljuk. 2-5 órás refluxfeltét alatti forralás után a kívánt észtert kapjuk. Az észtert ismert módszerekkel választjuk és tisztítjuk.

A (3) képletű vegyület az Aldrich Chemical Company Beta-Ionone néven forgalmazott terméke. Az acetilén-csoportot lítium-diizopropil-amiddal vagy hasonló bázissal vihetjük be alacsony oldószerben, így például egy dialkil-éterben vagy ciklikus éterben, mint a tetrahydrofuran, pirán vagy hasonló, hathatjuk végre.

Úgy is eljárhatunk, hogy a lítium-diizopropil-amidot helyben állítjuk elő oly módon, hogy diizopropil-amint vízmentes oldószerhez, például tetrahydrofuranhoz keverünk, az oldatot lehűtjük -60 - -50 °C hőmérsékletre inert atmoszférában. Ezután megfelelő oldószerben egy alkil-lítium-vegyület, például N-butil-lítium ekvimoláris mennyiségét adjuk az elegyhez hűtés közben és megfelelő ideig keverjük, amíg lítium-diizopropil-amid (LDA) nem képződik.

A (3) képletű ketont (leglaább 10%-os mólfeleslegben) ezután feloldjuk, az oldatot az LDA elegy hőmérsékletére hűtjük, és hozzáadjuk az LDA elegyhez. Rövid keverés után az elegyet dialkil-klórfoszfáttal, előnyösen dietil-klórfoszfáttal kezeljük, mely vegyületet kb. 20% mólfeleslegben alkalmazunk.

A reakcióelegyet ezután fokozatosan szobahőmérsékletre melegítjük. Ezt az oldatot ezután egy második lítium-diizopropil-amidos oldathoz adjuk (kb. 2

mólfeleslegben), melyet in situ állítotunk elő inert, előnyösen argon atmoszférában, alacsony hőmérsékleten (például -78 °C-on), egy vízmentes oldószer alkalmazva.

5 Ezután a reakcióelegyet ismét szobahőmérsékletre melegítjük, ezen a hőmérsékleten hosszú ideig, előnyösen 10-20 óráig, még előnyösebben 15 óráig keverjük. Az oldatot ezután megsavanyítjuk, és a (4) képletű vegyületet szokványos módszerekkel kinyerjük.

10 Az (5) képletű vegyületeket víz és oxigén kizárása mellett állítjuk elő. Oldószerként egy vízmentes, éter típusú oldószerrel, például egy dialkil-étert vagy ciklikus étert, mint például furánt vagy piránt, előnyösen tetrahydrofuran alkalmazunk. Először a (4) képletű vegyület oldatát állítjuk elő inert atmoszférában, például argon vagy nitrogén atmoszférában, majd egy erős bázist, például N-butil-lítiumot adunk hozzá (kb. 10%-os mólfeleslegben). A reakciót alacsony hőmérsékleten, -10 - +10 °C hőmérsékleten, előnyösen 0 °C hőmérsékleten indítjuk meg. A reakcióelegyet rövid ideig keverjük, kb. 30 perc - 2 óra közötti időtartamig, majd ömlesztett cink-klorid és a reakcióelegy oldószerének oldatát adjuk hozzá. A cink-kloridot kb. 10%-os mólfeleslegben használjuk. A kapott reakcióelegyet további 1-3 órán keresztül keverjük ugyanazon a hőmérsékleten, amelyen a reakciót elindítottuk, majd a hőmérsékletet kb. szobahőmérsékletre emeljük, és a reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten tartjuk kb. 10-40 percig.

15 A (6) általános képletű vegyületek előállítására a halogénezett benzoésav-alkilészter vízmentes oldószerben oldjuk. Az észtert a (4) képletű vegyületre számítva körülbelül ekvimoláris mennyiségben használjuk. Ezt az oldatot a reagensekre számítva kb. 5-10 mól% mennyiségű tetrakisz-trifenil-foszfínalládium és az előbbiekből alkalmazott oldószer szuszpenziójához adjuk kb. -10 - +10 °C hőmérsékleten. A kapott elegyet rövid ideig, kb. 15 percig keverjük.

20 Az így előállított elegyhez ezután az (5) képletű vegyület előzetesen elkészített oldatát adjuk szobahőmérsékleten. Ezt az oldatot hosszú ideig, kb. 15-25 óráig keverjük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyhez egy savat adunk, a terméket elválasztjuk, szokványos módszerekkel tisztítjuk, így a (6) általános képletű vegyületet kapjuk.

25 A (7) általános képletű savak, és amidok a (6) általános képletű vegyületekből állíthatók elő. Egy alkálifémet tartalmazó bázissal végzett elszappanosítás után a savat kapjuk.

30 Például egy (6) általános képletű észtert egy poláris oldószerben, például egy alkoholban oldhatunk, előnyösen inert atmoszférában, szobahőmérsékleten, majd hozzáadhatjuk a bázist, például a kálium-hidroxidot kb. háromszoros mólfeleslegben. Az oldatot hosszú ideig, kb. 15-20 óráig keverjük, lehűtjük, megsavanyítjuk, és a hidrolízis termékét szokványos módszerekkel elválasztjuk.

35 Az amid bármely az amidképzésre ismert, megfelelő módszerrel képezhető. Az ilyen vegyületek előállítására eljárhatunk oly módon, hogy először egy savkloridot állíthatunk elő, majd a kloridot ammónium-hidroxiddal vagy egy megfelelő aminnal kezeljük.

40 Például a savat egy alkoholban oldott bázissal, pél-

dál etanolos kálium-hidroxiddal kezeljük (kb. 10% mólfeleslegben alkalmazzuk), és kb. fél órán keresztül reagáltatjuk a reagenseket. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot egy szerves oldószerezrel, például éterrel felvesszük, dialkil-formamidot, majd tízszeres főlésgben oxalil-kloridot adunk hozzá. Az előző reakciósorozatot alacsony hőmérsékleten, -10 – +10 °C hőmérsékleten hajtjuk végre. Az utolsó lépésben kapott oldatot ezután ezen az alacsony hőmérsékleten keverjük 1–4, előnyösen 2 órán keresztül. Az oldószert eltávolítása után kapott maradékot inert szerves oldószerezrel, például benzollal vesszük fel, kb 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és konc. ammónium-hidroxidot adunk hozzá. A kapott elegyet alacsony hőmérsékleten 1–4 órán át keverjük, és a terméket ismert mód-szerekkel nyerjük ki belőle.

A találmányt az alábbi példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

1. példa

4-jód-benzoészav-etilészter

10 g (40,32 millimól) 4-jód-benzoészav (Alfa Products Thiokol/Ventron Division) és 100 ml vízmentes etanol szuszpenziójához 2 ml tionil-kloridot adunk. Ezt az elegyet ezután refluxfeltét alatt 3 órán keresztül forraljuk.

Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot 100 ml éterben oldjuk fel. Az éteres oldatot telített nátrium-hidrokarbonát és nátrium-klorid oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot kugelrohr feltéttel (100 °C, 73,15 Pa) desztilláljuk, így 9 g cím szerinti vegyületet kapunk szintelen olaj formájában.

PMR (CDCl₃): 1,42 (3H, t, J-7 Hz), 4,4 (2H, q, J-7Hz, 7,8 (4H, s)

A fenti eljárást követjük, de 2-jód-benzoészavat ill. 3 jód-benzoészavat alkalmazunk kiindulási anyagként, és így a következő vegyületeket állítjuk elő:

3-jód-benzoészav-etilészter

PMR (CDCl₃): 1,4 (3H, t, J-7Hz), 4,37 (2H, q, J-7Hz), 7,12 (1H, t, J-8Hz), 7,95 (2H, m), 8,37 (1H, s)

2-jód-benzoészav-etilészter

PMR (CDCl₃): 1,4 (3H, t, J-8Hz), 4,35 (2H, q, J-8Hz), 7,25 (2H, m), 7,65 (2H, m)

A fenti eljárást követve a találmány szerinti összes észter előállítható.

2. példa

1-(2',6',6'-trimetil-ciklohex-1'-enil)-but-1-én-3-in

12,17 g (120,27 millimól) diizopropil-amin és 200 ml vízmentes tetrahydrofuran oldatát -78 °C hőmérsékletre hűtjük argon atmoszférában, és cseppenként 75 ml 1,6 M (120 millimól) n-butil-lítium hexános oldatát adjuk hozzá.

A reakcióelegyet -78 °C hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd -78 °C hőmérsékletre hűtött 21,99 g (114,35 millimól) béta-ionon (Aldrich Chemical Company) és 20 ml vízmentes tetrahydrofuran oldatát adjuk hozzá.

Ez az elegyet -78 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 21,73 (125,93 millimól) dietil-klórfoszfátot adunk hozzá, és hagyjuk, hogy szobahőmérsékletre felmelegedjen 2 óra alatt.

Ezt az elegyet kanülön keresztül LDA oldatába vezetjük, melyet úgy állítottunk elő, hogy 26,57 g (262,57 millimól) diizopropil-amin és 150 ml vízmentes tetrahydrofuran oldatát valamint 164 ml hexános 1,6 M koncentrációjú n-butil-lítium (262,4 millimól) oldatát -78 °C hőmérsékleten argon atmoszférában kevertünk fél órán keresztül.

Hagyjuk, hogy a reakcióelegy szobahőmérsékletre felmelegedjen, 15 órán át keverjük, 250 ml 3 n sósav oldattal megsavanyítjuk, és pentánnal extraháljuk.

A szerves extraktumot 1 n sósav oldattal, vízzel, telített nátrium-hidrokarbonát oldattal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk.

A terméket golyóshűtő alatt (50 °C, 1,33 Pa) pároljuk be és desztilláljuk, és így a cím szerinti vegyületet szintelen olaj formájában kapjuk.

PMR (CDCl₃): 1,0 (2 CH₃, s), 1,45 (2H, m), 165 (CH₃, s), 1,92 (2H, m), 2,85 (1H, d, J-3Hz), 5,35 (1H, dd, J-16Hz, J-3Hz), 6,6 (1H, d, J-16Hz)

3. példa

4-(4'-(2,6,6-trimetil-ciklohex-1-enil)-but-3'-én-1'-inil)-benzoészav-etilészter (1. számú vegyület)

Az eljárás során használt összes edényt lángga szárítottuk vákuumban, és az összes lépést oxigénmentes argon vagy nitrogénatmoszférában hajtottuk végre.

970 mg (5,5656 millimól) 2. példa szerint előállított acetilén-származék (4) képletű vegyület) és 5 ml vízmentes tetrahydrofuran oldatához 0 °C hőmérsékleten 3,6 ml 1,6 M (5,76 millimól) hexános n-butil-lítium oldatot adunk. Ezt a reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten keverjük 1,25 órán keresztül.

Ezután kanülön keresztül 790 mg (5,7968 millimól) ömlesztett cink-klorid és 4 ml vízmentes tetrahydrofuran oldatát adjuk hozzá, és az elegyet 0 °C hőmérsékleten keverjük 2 órán keresztül, majd szobahőmérsékleten 20 percen át.

Ezután 1,53 g (5,542 millimól) 4-jód-benzoészav-etilészter és 4 ml vízmentes tetrahydrofuran oldatát adjuk kanülön keresztül 450 mg (0,3894 millimól) tetrakisz-trifenil-foszfin-palládium és 4 ml vízmentes tetrahydrofuran szuszpenziójához 0 °C hőmérsékleten. Ezt az elegyet 0 °C hőmérsékleten keverjük 15 percig.

Az elegyhez ezután az éppen előállított alkinil-cink-klorid vegyület oldatát adjuk kanülön keresztül, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 20 órán keresztül keverjük.

Az elegyhez ezután 30 ml 2 n sósav oldatot adunk, és 100 ml hexán keverékkel és 100 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-hidrogénkarbonát és nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepárolva barna olajat kapunk.

Ezt az olajat közepes nyomású folyadékkromatográfiás módszerrel tisztítjuk (Waters 500, 2x szilícium-dioxid töltet, 20% diklór-metán hexán keverékben oldva), így a cím szerinti vegyületet halványsárga olaj formájában kapjuk. Hozam: 67%.

PMR (CDCl₃): 1,05 (2CH₃, s), 1,35 (3H, t, J-7Hz), 1,5 (2H, m), 1,75 (CH₃, s), 2,0 (2H, M), 4,55 (2H, q, J-7Hz), 5,65 (1H, d, J-16,5 Hz), 6,70 (1H, d, J-

16,5Hz), 7,4 (2H, d, J-8Hz) 7, 9 (2H, d, J-8Hz).

Az előző eljárást követjük, de az 1. példa szerinti előállított 2-jód- és 3-jód-benzoészav-etilészter alkalmazunk, és így a következő orto- és metavegyületeket állítjuk elő:

3-(4'-(2,6,6-trimetil-ciklohex-1-enil)-but-3'-én-1'-inil)-benzoészav-etilészter: Hozam 84% (2. számú vegyület)

PMR (CDCl₃): 1,05 (2CH₃, s), 1,37 (3H, t, J-7Hz), 1,50 (2H,m), 1,75 (CH₃, s), 2,0 (2H, m), 4,33 (2H, q, J-7Hz), 5,65 (1H, d, J-16Hz), 6,66 (1H, d, J-16Hz), 7,32 (1H, t, J-8Hz), 7,55 (1H, dt, J-8, 1,6 Hz), 7,9 (1H, dt, J-9, 1,6 Hz), 8,07 (1H, t, J - 1,6 Hz)

2-(4'-(2,6,6-trimetil-ciklohex-1-enil)-but-3'-én-1'-inil)-benzoészav-etilészter: Hozam: 70% (3. számú vegyület)

PMR (CDCl₃): 1,05 (2CH₃, s), 1,42 (3H, t, J-7Hz), 1,47 (1H,m), 1,60 (1H, m), 1,78 (CH₃, s), 2,02 (2H, m), 4,4 (2H, q, J-7Hz), 5,76 (1H, d, J-16Hz), 6,73 (1H, d, J-16Hz), 7,32 (1H, td, J-7, 1,5Hz), 7,44 (1H, dt, J-7, 1,5 Hz), 7,56 (1H, dd, J-7, 1,5 Hz), 7,94 (1H, dd, J-7, 1,6 Hz)

Hasonló módon a következő vegyületeket állítjuk elő:

4. példa

4-[4'-(2,6,6-trimetil-ciklohex-1-enil)-but-3'-én-1'-inil]-benzoészav (4. számú vegyület)

292 mg (0,9056 millimól) 3. példa cím szerinti vegyületét 1 ml etanolban oldjuk, és argon atmoszférában 180 mg (3,2 millimól) kálium-hidroxid és 2 ml etanol, valamint 0,5 ml víz oldatát adjuk hozzá cseppenként. Az elegyet szobahőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük, lehűtjük és 3 n sósav oldattal savanyítjuk meg. A kapott csapadékot éterben oldjuk, az éteres oldatot telített nátrium-klorid oldattal mossuk, és bepárolva szilárd anyagot kapunk. Ezt metanol és víz elegyében átkristályosítva a cím szerinti vegyületet kapjuk halványsárga szilárd anyag formájában. Hozam 49%.

PMR (CDCl₃): 1,05 (2CH₃, S), 1,47 (1H, m), 1,62 (1H, m), 1,78 (CH₃, S), 2,05 (2H, m), 5,78 (1H, d, J-16 Hz), 6,78 (1H, d, J- 16 Hz), 7,58 (2H, d, J-8Hz), 8,02 (2H, d, J-8 Hz)

Az előbbi eljárást követve állítjuk elő a 3-[3'-(2,6,6-trimetil-ciklohex-1-enil)-but-3'-én-1'-inil]-benzoészav is. Hozam 10% (5. számú vegyület).

5. példa

4-/4'-(2,6,6-trimetil-ciklohex-1-enil)-but-3'-én-1'-inil]-benzamid (6. számú vegyület)

48,8 mg (0,1658 millimól) 4. példa szerinti savat és 1,3 ml 0,14 M (0,182 millimól) etanos kálium-hidroxidot szobahőmérsékleten keverünk 0,5 órán át, majd az oldószert vákuumban lehajtjuk. A maradékot 2 ml éterben oldjuk, 1 csepp dimetil-formamidot adunk hozzá, 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és 143 mg (1,1 millimól) oxalil-kloridot adunk hozzá.

Miután a reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten kevertük 2 órán keresztül, az elegyet leszűrjük, a maradékot benzolban oldjuk, 0 °C hőmérsékletre hűtjük, majd cseppenként 1 ml konc. ammónium-hidroxidot adunk hozzá. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, 25 ml vizet adunk hozzá, és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot telített nátri-

um-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepárolva a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér szilárd anyag formájában. Hozam: 72%.

5 PMR (CDCl₃): 1,05 (2CH₃, s), 1,46 (1H, m), 1,6 (1H, m), 1,76 (CH₃, s), 2,05 (2H, m), 5,7 (1H, d, J-16Hz), 6,27 (2H, széles s), 6,72 (1H, d, J-16Hz), 7,5 (2H, d, J-8Hz), 7,76 (2H, d, J-8Hz)

Az előző eljárást követve a 4. példa szerinti vegyületek a megfelelő amidokká alakíthatók át.

Az előállított vegyületek hatásosságát a fentiekben ismertetett ODC aktivitás-gátlás mérésével határoztuk meg. A vizsgálatnál a 80%-os gátlás eléréséhez szükséges dózisokat határoztuk meg.

15 A vizsgálati eredményeket a következő táblázatban foglaltuk össze:

A vegyület száma	IC ₈₀	Hozam%
20 1/	3,0	67
2/	300	84
4/	1,0	49
3/	1000	70
6/	0,7	72
25 5/	1000	10

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

30 1. Eljárás (I) általános képletű retinsav-származékok előállítására, mely képletben

A jelentése (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, karboxil- vagy amino-karbonil-csoport,

azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – mely képletben A jelentése a tárgyi körben

35 megadott és X jelentése bróm- vagy jódatom – egy (III) képletű vegyülettel tetrakisz-trifenil-foszfin-paládium jelenlétében oldószereben reagáltatunk; és ki-

40 ván esetben egy kapott, A helyében (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrolizissel savvá alakítunk;

40 majd kívánt esetben a kapott savat bázissal, majd oxalil-kloriddal kezeljük és a kapott savkloridot ammónium-hidroxiddal egy A helyében amino-karbonil-

45 csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás

4-[4'-(2,6,6-trimetil-ciklohex-1-enil)-but-3'-én-1'-inil]-benzoészav-etilészter, vagy

3-[4'-(2,6,6-trimetil-ciklohex-1-enil)-but-3'-én-1'-inil]-benzoészav-etilészter, vagy

50 2-[4'-(2,6,6-trimetil-ciklohex-1-enil)-but-3'-én-1'-inil]-benzoészav-etilészter előállítására,

azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás

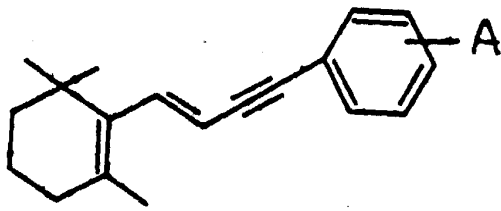
4-[4'-(2,6,6-trimetil-ciklohex-1-enil)-but-3'-én-1'-inil]-benzoészav előállítására, azzal jellemezve, hogy

megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk.

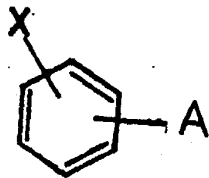
4. Eljárás gyógyászati készítmény előállítására,

60 azzal jellemezve, hogy egy több, az 1. igénypont szerinti előállított (I) általános képletű vegyületet – mely képletben A jelentése az 1. igényponiban megadott –

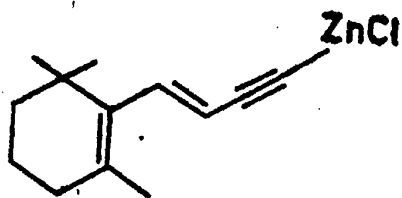
65 egy vagy több gyógyászatiilag alkalmas, inert hordozóanyaggal és/vagy segédanyaggal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.



(i)



(ii)



(iii)

1. reakcióvázlat

