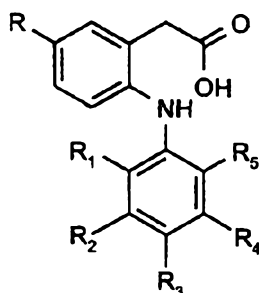


ELJÁRÁS FENIL-ECETSAV-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

KIVONAT

A találmány (I) általános képletű vegyületek



(I)

— amelyek képletében

R jelentése metil- vagy etilcsoport;

R₁ jelentése klór- vagy fluoratom;

R₂ jelentése hidrogén- vagy fluoratom;

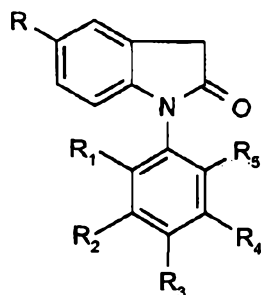
R₃ jelentése hidrogén-, fluor-, klóratom, metil-, etil-, me-
toxi-, etoxi- vagy hidroxicssoport;

R₄ jelentése hidrogén- vagy fluoratom; és

R₅ jelentése klór-, fluoratom, trifluor-metil- vagy metilcso-
port;

azzal a megkötéssel, hogy R₁, R₂, R₄ és R₅ mindegyike nem je-
lenthet fluoratomot, ha R jelentése etilcsoport, és R₃ jelenté-
se hidrogénatom —

és gyógyászatilag elfogadható sóik, valamint gyógyászatilag el-
fogadható prodrog-észterek előállítására vonatkozik
amelynek során egy (II) általános képletű laktámot



(II)

— amelynek képletében R, R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése a fentiekben meghatározott —
egy bázissal hasítanak.

A találmány kiterjed a találmány szerinti eljárás prekursoraira és ezek előállítási eljárásaira is. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati hatóanyagok, amely a ciklooxygenáz II szelektív inhibitorai.

P 0 2 0 2 / 2 8

74.332/PA

B. G. & K.
Szabványügyi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

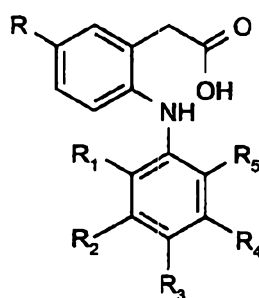
03893

A2

ELJÁRÁS FENIL-ECETSAV-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány (I) általános képletű (2-anilino-5-alkil-fenil)-ecetsavak



(I)

— amelyek képletében

R jelentése metil- vagy etilcsoport;

R₁ jelentése klór- vagy fluoratom;

R₂ jelentése hidrogén- vagy fluoratom;

R₃ jelentése hidrogén-, fluor-, klóratom, metil-, etil-, metoxi-, etoxi- vagy hidroxicssoport;

R₄ jelentése hidrogén- vagy fluoratom; és

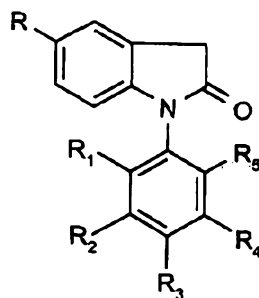
R₅ jelentése klór-, fluoratom, trifluor-metil- vagy metilcsoport;

azzal a megkötéssel, hogy R₁, R₂, R₄ és R₅ mindegyike nem jelenthet fluoratomot, ha R jelentése etilcsoport, és R₃ jelentése hidrogénatom —

és intermedierek, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik és gyógyászatilag elfogadható prodrog-észterek előállítási eljárásaira vonatkozik.

A találmány egyik tárgya tehát eljárás (I) általános kép-

letű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik, illetve fiziológiásan hasítható prodrog-észterek előállítására, amelynek során egy (II) általános képletű laktámot



(II)

— amelynek képletében R, R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése a fentiekben meghatározott —
egy bázissal hasítunk.

A fenti eljárásban kívánt esetben átmenetileg védhetjük az eljárást befolyásoló reaktív csoportokat és ezt követően izolálhatjuk a képződött találmány szerinti vegyületet; és kívánt esetben az (I) általános képletű vegyületnek a szabad karboxicsoportját átalakítjuk egy gyógyászatilag elfogadható észterszármazékává; és/vagy kívánt esetben az (I) általános képletű szabad savat átalakítunk egy sóvá vagy egy képződött sót átalakítunk a szabad savvá vagy egy másik sóvá.

A fenti eljárást a laktámok hidrolitikus hasításának a szakterületen ismert körülményei között, előnyösen egy erős bázissal, így vizes nátrium-hidroxid-oldattal (például egy 30 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal), adott esetben egy vízzel elegyedő szerves oldószer, például metanol vagy etanol jelenlétében, előnyösen emelt hőmérsékleten, például 50 °C és

100 °C közötti hőmérséklet-tartományban hajthatjuk végre (ahogyan az általánosan például a 3 558 690. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetésre került). A reakciókeveréket szokásosan egy savval, így egy ásványi savval, például sósavval semlegesítjük, amelynek eredményeként az (I) általános képletű szabad sav terméket nyerjük, amit kristályosítással, például a reakciókeverék környezeti hőmérsékletre hűtésével, és szűréssel nyerhetünk ki.

A gyógyászatiilag elfogadható prodrog-észterek olyan észterek, amelyek szolvólízissel vagy fiziológiás körülmények között az (I) általános képletű szabad karbonsavakká alakíthatók. Ilyen észterek például a rövid szénláncú alkilészterek (például a metil- vagy etilészter), a karboxi-(rövid szénláncú alkil)-észterek, például a karboxi-metil-észter, a (nitro-oxi)-(rövid szénláncú alkil)-észterek [például a 4-(nitro-oxi)-butil-észter) stb.

A gyógyászatiilag elfogadható sók fémsók, így alkálifémsók, például nátrium-, kálium-, magnézium- vagy kalciumsók, valamint ammóniumsók, amelyeket például ammóniával és mono- vagy dialkil-aminokkal alakítunk ki, amilyenek például a dietil-ammónium-sók, valamint amelyeket aminosavakkal képezünk, például az arginin- és hisztidinsók.

A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületek előnyös példái közé tartoznak az alábbi származékok:

- [5-metil-2-(2',4'-diklór-6'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2',3',5',6'-tetrafluor-anilino)-fenil]-

- ecetsav;
- [5-metil-2-(2',3',4',6'-tetrafluor-anilino)-fenil]-
- ecetsav;
- [5-metil-2-(2',6'-diklór-anilino)-fenil]-ecetsav;
- kálium-[5-metil-2-(2',6'-diklór-anilino)-fenil]-acetát;
- nátrium-[5-metil-2-(2',6'-diklór-anilino)-fenil]-acetát;
- [5-metil-2-(2'-klór-6'-fluor-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2',6'-diklór-4'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2'-klór-6'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2',4'-difluor-6'-klór-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2'-fluor-4',6'-diklór-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2'-klór-4'-fluor-6'-metil-anilino)-fenil]-
- ecetsav;
- [5-etil-2-(2'-fluor-6'-klór-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2'-klór-6'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2',3',6'-trifluor-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2',3',5',6'-tetrafluor-4'-etoxi-anilino)-
- fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2'-klór-4',6'-difluor-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2',4'-diklór-6'-fluor-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2',4'-diklór-6'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2'-fluor-4'-klór-6'-metil-anilino)-fenil]-
- ecetsav;
- [5-etil-2-(2',4'-diklór-6'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2'-klór-4'-fluor-6'-metil-anilino)-fenil]-
- ecetsav;
- [5-metil-2-(2'-klór-4'-hidroxi-6'-fluor-anilino)-fenil]-

- ecetsav;
 - {5-metil-2-[2'-fluor-6'-(trifluor-metil)-anilino]-fenil}-
-ecetsav; és
 - {5-metil-2-[2',4'-diklór-6'-(trifluor-metil)-anilino]-
-fenil}-ecetsav;
- valamint gyógyászatilag elfogadható sóik; és gyógyászatilag elfogadható prodrog-észtereik.

A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös példái közé tartoznak az alábbi származékok:

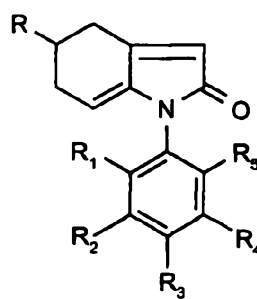
- [5-metil-2-(2',3',4',6'-tetrafluor-anilino)-fenil]-
-ecetsav;
- [5-metil-2-(2',6'-diklór-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2'-klór-6'-fluor-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2',6'-diklór-4'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2'-klór-6'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2'-klór-4'-fluor-6'-metil-anilino)-fenil]-
-ecetsav;
- [5-etil-2-(2'-fluor-6'-klór-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2'-klór-6'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2',3',6'-trifluor-anilino)-fenil]-ecetsav; és
- [5-etil-2-(2',4'-diklór-6'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;

valamint gyógyászatilag elfogadható sóik; és gyógyászatilag elfogadható prodrog-észtereik.

A találmány szerinti eljárást előnyösen alkalmazhatjuk tehát olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik vagy gyógyászatilag elfogadható prodrog-észte-

reik előállítására is, amelyek képletében R jelentése metil- vagy etilcsoport; R_1 jelentése klór- vagy fluoratom; R_2 jelentése hidrogénatom; R_3 jelentése hidrogén-, fluor-, klóratom, metil- vagy hidroxicssoport; R_4 jelentése hidrogénatom; és R_5 jelentése klór-, fluoratom vagy metilcsoport.

A (II) általános képletű laktámokat egy (III) általános képletű laktám

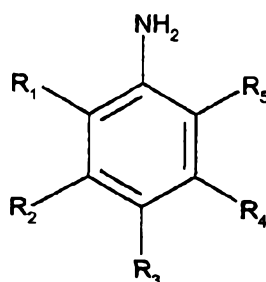


(III)

— amelynek képletében R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a fentiekben meghatározott —
oxidálásával állíthatjuk elő.

Standard, enyhén oxidatív reakciókörülményeket alkalmazhatunk, például a kiindulási vegyületet egy megfelelő oldószerben, például xilolban, katalitikus mennyiségű palládium/szén katalizátor jelenlétében melegítjük.

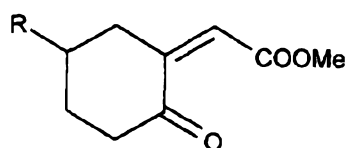
A (III) általános képletű laktámokat úgy állíthatjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű anilinszármazékot



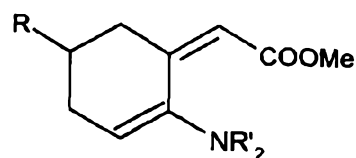
(IV)

— amelynek képletében R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenti-ekben meghatározott —

egy (Va) általános képletű ciklohexanon-származékkal vagy egy (Vb) általános képletű amino-szubsztituált ciklohexén-származékkal



(Va)



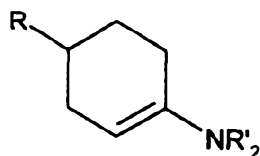
(Vb)

— ahol a képletekben R jelentése etil- vagy metilcsoport, és R' jelentése rövid szénláncú alkilcsoport vagy hasonló csoport —

kapcsolunk.

A (IV) általános képletű vegyületeknek az (Va) vagy (Vb) általános képletű vegyületekkel történő kapcsolása során általában víz vagy a HNR'_2 általános képletű amin eliminálódik, például savas körülmények között.

Az (Vb) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (Vb') általános képletű amino-szubsztituált ciklohexén-származékot

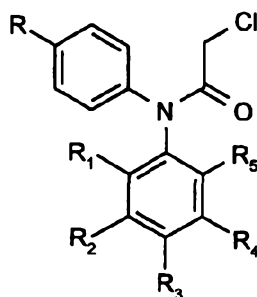


(Vb')

— amelynek képletében R és R' jelentése a fentiekben meghatározott —

metil- vagy etil-glioxaláttal reagáltatunk. Az (Vb) általános képletű vegyületeket hidrolízissel, például az alábbi előállítási példákban ismertetett hidrolízissel átalakíthatjuk (Va) általános képletű vegyületekké.

Alternatív módon a (II) általános képletű laktámokat úgy is előállíthatjuk, hogy egy (VII) általános képletű vegyületet



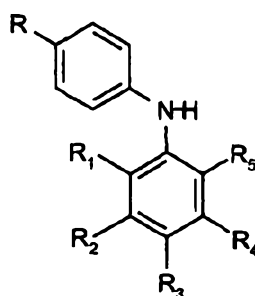
(VII)

— amelynek képletében R, R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése a fentiekben meghatározott —
ciklizálunk.

A ciklizálási eljárást szokásosan Friedel-Crafts alkilezési körülmények között, például egy Friedel-Crafts-katalizátor, így alumínium-klorid vagy etil-alumínium-diklorid jelenlétében, előnyösen magasabb hőmérsékleten, például körülbelül 100 °C és körülbelül 180 °C közötti hőmérséklet-tartományban hajtjuk végre. A ciklizálási reakciót végrehajthatjuk egy inert oldószer,

például diklór-benzol jelenlétében, vagy előnyösen inkább úgy járunk el, hogy egy (VII) általános képletű vegyület olvadékát melegítjük a Friedel-Crafts-katalizátorral.

A (VII) általános képletű vegyületeket egy (VIII) általános képletű difenil-amin



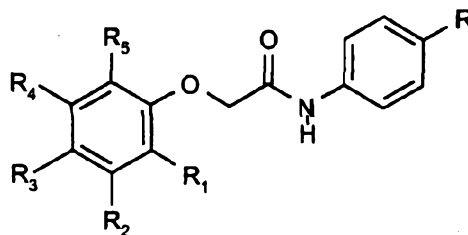
(VIII)

— amelynek képletében R, R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése a fentiekben meghatározott —

N-acilezésével állítjuk elő.

Például a (VIII) általános képletű vegyületeket (klór-acetil)-kloriddal 80 °C-on melegítjük. A reakciókeverék oldószeres, például izopropil-alkoholos hígításával és kristályosítással nyerhetjük ki a terméket.

A (VIII) általános képletű vegyületeket egy (IX) általános képletű vegyület



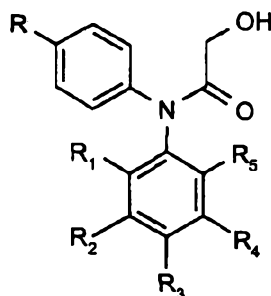
(IX)

— amelynek képletében R, R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése a fent-

tiekből meghatározott —

átrendezésével és hidrolízisével állíthatjuk elő.

Szokásosan a (IX) általános képletű vegyületeket előnyösen melegítéssel, például legalább 75 °C hőmérsékleten egy szerves bázissal, így egy alkálifém-alkoxiddal, például nátrium-metanoláttal reagáltatjuk. A folyamat során a kezdeti átrendeződési reakció eredményeként egy (X) általános képletű intermediér termék

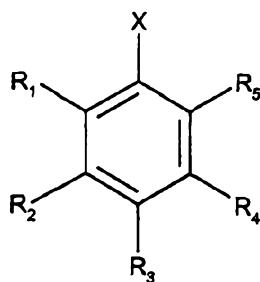


(X)

— amelynek képletében R, R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése a fentiekben meghatározott —

képződik, ami azonban az adott reakciókörülmények között közvetlen hasadással átalakul egy (VIII) általános képletű difenil-amin-származékká.

Alternatív módon a (VIII) általános képletű difenil-amin-származékokat úgy is előállíthatjuk, hogy egy megfelelő (XI) általános képletű halogén-benzol-származékot



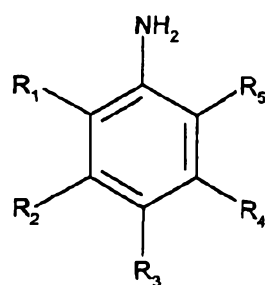
(XI)

— amelynek képletében X jelentése halogénatom, például jód- vagy brómatom, valamint R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése a fentiekben meghatározott —

p-toluidinnel vagy 4-etil-anilinnel kapcsolunk.

A kapcsolási reakciót Buchwald-féle körülmények alkalmazásával hajthatjuk végre. Például a (XI) általános képletű vegyületet és a *p*-toluidint vagy a 4-etil-anilint egy szerves oldószerben, például toluolban összekeverjük egy szerves bázissal, például nátrium-terc-butanoláttal és egy megfelelő liganddal, például BINAP-pal [2,2'-bisz(difenil-foszfino)-1,1'-binaftilal], majd a keverékhez egy palládiumvegyületet vagy katalizátor-prekursorzt, például Pd(dba)₂-t adunk, és a reakciókeveréket melegítjük. Lehűtést és savas, például sósavas kezelést követően a reakciókeverék szerves fázisából nyerhetjük ki a (VIII) általános képletű difenil-amin terméket.

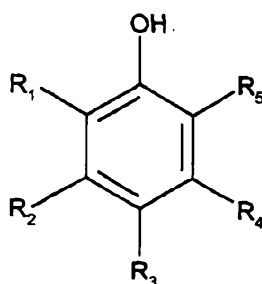
Egy további megoldás értelmében a (VIII) általános képletű difenil-amin-vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy fentiekben meghatározott megfelelő (IV) általános képletű anilinszármazékot



(IV)

4-bróm-toluollal vagy 1-etil-4-bróm-benzollal reagáltatunk. Az ilyen kapcsolási reakciókat is a Buchwald-kémia alkalmazásával valósíthatjuk meg. Például a (IV) általános képletű vegyületet és a 4-bróm-toluolt vagy az 1-etil-4-bróm-benzolt szerves oldószerben, például toluolban összekeverjük egy szerves bázissal, például nátrium-terc-butanoláttal, ezt követően a keverékhez hozzáadunk egy palládiumvegyületet vagy katalizátor-prekürzort, például Pd(dba)₂-t, és egy ligandot, például P(tBu)₃-at vagy BINAP-ot, majd a reakciókeveréket magasabb hőmérsékleten, például 110 °C-on a reakció teljes lezajlásáig, például egy éjszán keresztül kevertetjük. A (VIII) általános képletű difenilamin terméket ebben az esetben is a reakciókeverék szerves fázisából nyerjük ki, például lehűtés és savas, például sósavas kezelés után.

A (IX) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy megfelelő (XII) általános képletű fenolszármazékot



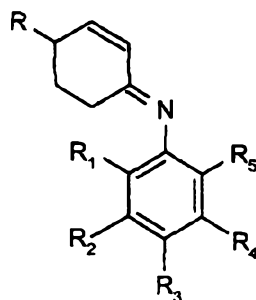
(XII)



— amelynek képletében R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a fentiekben meghatározott —

2-klór-*N*-(4-metil-fenil)-acetamiddal vagy 2-klór-*N*-4-etil-fenil)-acetamiddal alkilezünk. Például egy bázis, így kálium-karbonátot tartalmazó szerves oldószerben, például izopropil-alkoholban összekeverjük a (XII) általános képletű vegyületet és a 2-klór-*N*-(4-metil-fenil)-acetamidot vagy a 2-klór-*N*-4-etil-fenil)-acetamidot, majd a reakciókeveréket a reakció teljes lejátszódásáig, például körülbelül 4 órán keresztül forraljuk. Az 2-klór-*N*-(4-metil-fenil)-acetamidot vagy a 2-klór-*N*-4-etil-fenil)-acetamidot *in situ* is előállíthatjuk, például úgy, hogy 4-metil- vagy 4-etil-anilint (klór-acetil)-kloriddal reagáltatunk. Kívánt esetben a (IX) általános képletű vegyületeket ki is nyerhetjük a reakciókeverékből. Előnyösen azonban a (IX) általános képletű vegyületeket nem izoláljuk, hanem a (XII) általános képletű vegyület alkilezéséből származó reakciókeverék átrendezésével és hidrolízisével egy (VIII) általános képletű vegyületté konvertáljuk.

Egy további megoldás értelmében a (VIII) általános képletű difenil-aminokat úgy is előállíthatjuk, hogy egy (XIII) általános képletű vegyületet



(XIII)



— amelynek képletében R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a fentiekben meghatározott —

(vagy a vegyületnek egy tautomerét) oxidáljuk.

A dehidrogénezési reakciót klasszikus módszerekkel hajthatjuk végre, például úgy, hogy a kiindulási vegyületet tetrahidrofurán/ecetsav elegyben jóddal reagáltatjuk.

A (XIII) általános képletű vegyületeket ezenkívül úgy is előállíthatjuk, hogy 1-metoxi-4-metil-1,4-ciklohexadiént vagy 1-metoxi-4-etil-1,4-ciklohexadiént egy fentiekben meghatározott (IV) általános képletű anilinszármazékkal kapcsolunk.

A kapcsolási reakciót szerves oldószerekben, például tetrahidrofuránban és klór-benzolban, katalizátor, például titán-(IV)-klorid jelenlétében, előnyösen hűtés mellett, például körülbelül $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on hajthatjuk végre.

Az 1-metoxi-4-metil-1,4-ciklohexadiént vagy az 1-metoxi-4-etil-1,4-ciklohexadiént 4-metil-anizol vagy 4-etil-anizol Birch-redukcióval végzett részleges redukálásával állíthatjuk elő, például úgy, hogy a kiindulási vegyületet cseppfolyós ammóniában nátriummal reagáltatjuk, például annak megfelelően, ahogyan az a következő dokumentumban ismertetésre került: Subba Rao *et al.*, AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, 45, 187-203 (1992).

A (XIII) általános képletű vegyületet általában nem izoláljuk, hanem a (IV) általános képletű vegyület és az 1-metoxi-4-metil-1,4-ciklohexadién vagy az 1-metoxi-4-etil-1,4-ciklohexadién közötti kapcsolási reakció utáni oxidációval a (VIII) általános képletű difenil-amin-származékot nyerjük.

Az (I)-(XIII) általános képletű vegyületekké átalakítandó

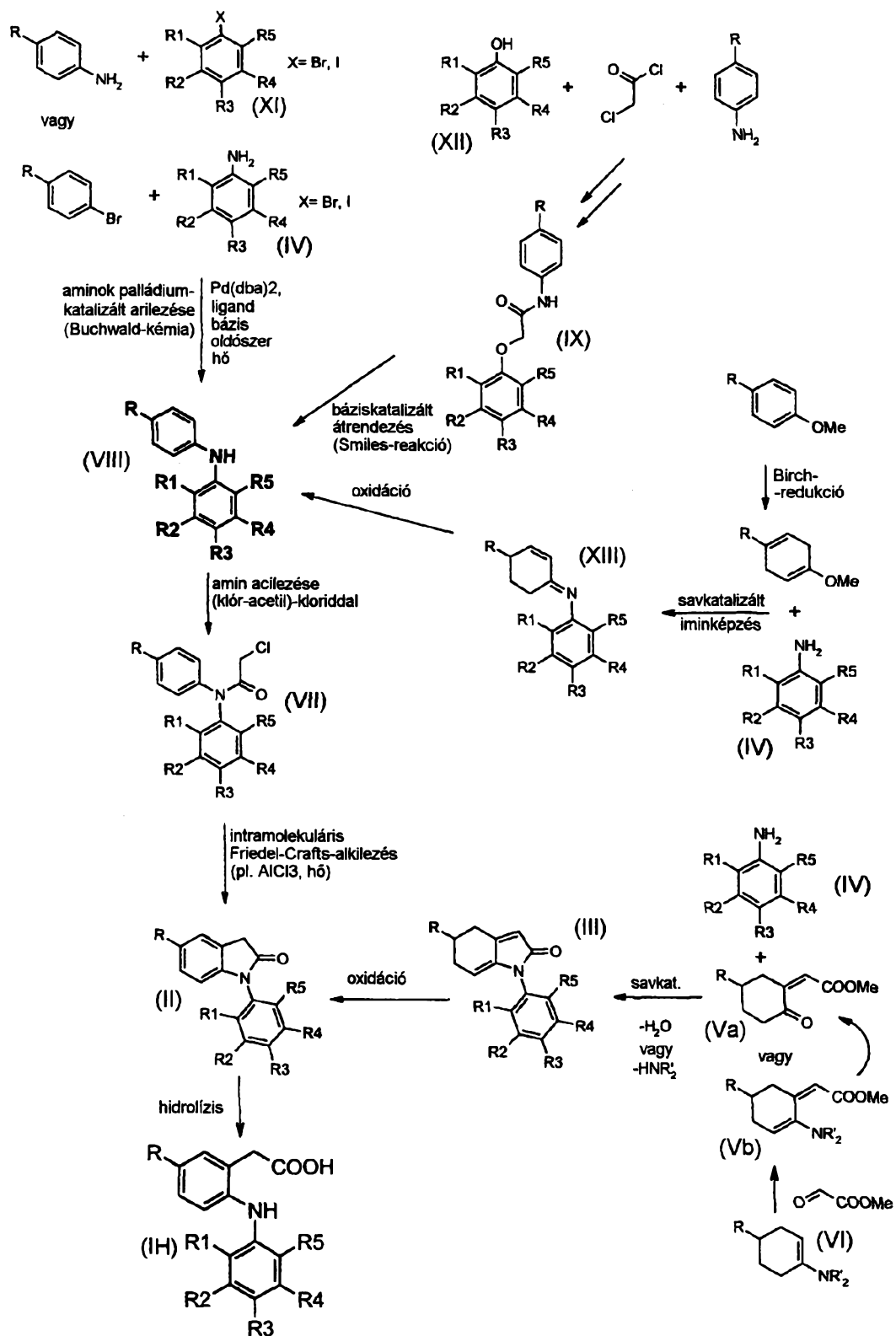


kiindulási vegyületekben és intermedierekben lévő funkciós csoportokat, például amino-, hidroxil- és karboxicsoportokat kívánt esetben a preparatív szerves kémiában szokásosan alkalmazott védőcsoportokkal védjük. A védett hidroxil-, amino- és karboxicsoportok olyan csoportok, amelyek enyhe körülmények között, más nemkívánatos mellékreakciók nélkül átalakíthatók a szabad amino-, hidroxil- és karboxicsoportokká. Például a hidroxicsoport védőcsoportja előnyösen egy benzil- vagy egy szubsztituált benzilcsoport.

A következő oldalon reakcióvázlat formájában összefoglaljuk a (2-anilino-5-alkil-fenil)-ecetsav-származékok fentiekben ismerttetett előállítási eljárásait.

[2-(Aril-amino)-aril]-ecetsavak (COX-2 inhibitorok) előállítása

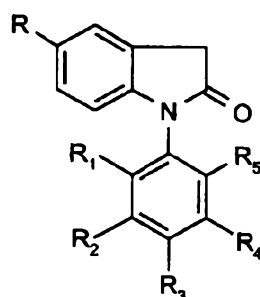
A szintézismódszerek áttekintése



A (II), (III), (VII), (VIII), (IX), (X) és (XIII) általános képletű vegyületek előállításának a fentiekben ismertetett eljárásai ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartoznak.

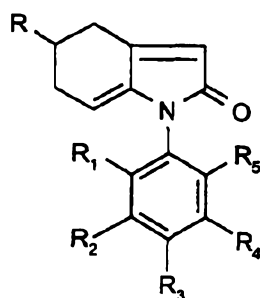
Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezik az alábbi eljárások:

a) eljárás egy (II) általános képletű laktám



(II)

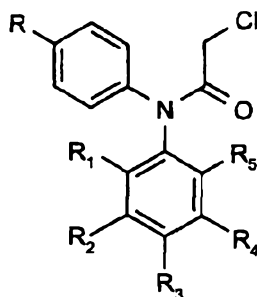
előállítására, amelynek során egy (III) általános képletű laktámot



(III)

oxidálunk;

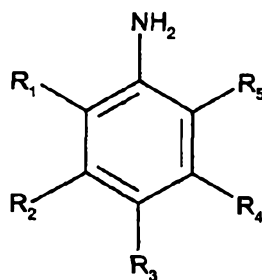
b) eljárás egy fentiekben meghatározott (II) általános képletű laktám előállítására, amelynek során egy (VII) általános képletű vegyületet



(VII)

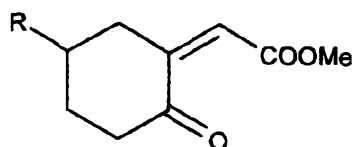
ciklizálunk;

- c) eljárás egy fentiekben meghatározott (III) általános képletű vegyület előállítására, amelynek során egy (IV) általános képletű anilinszármazékot

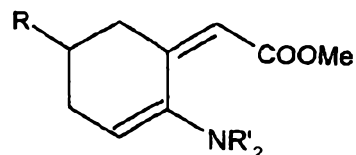


(IV)

egy (Va) általános képletű ciklohexanon-származékkal vagy egy (Vb) általános képletű amino-szubsztituált ciklohexén-származékkal



(Va)

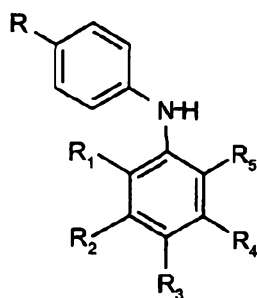


(Vb)

— ahol a képletekben R jelentése etil- vagy metilcsoport, és R' jelentése rövid szénláncú alkilcsoport vagy hasonló csoport —

kapcsolunk;

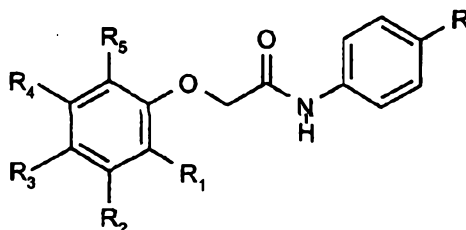
- d) eljárás egy (VII) általános képletű vegyület előállítására, amelynek során egy (VIII) általános képletű difenil-amint



(VIII)

egy (halogén-acil)-kloriddal *N*-acilezünk;

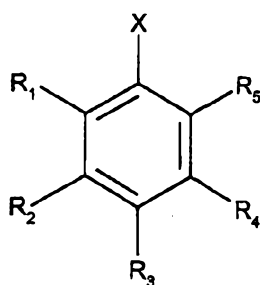
- e) eljárás egy (VIII) általános képletű vegyület előállítására, amelynek során egy (IX) általános képletű vegyület



(IX)

átrendezünk és hidrolizálunk;

- f) eljárás egy (VIII) általános képletű vegyület előállítására, amelynek során egy (XI) általános képletű halogén-benzol-származékot

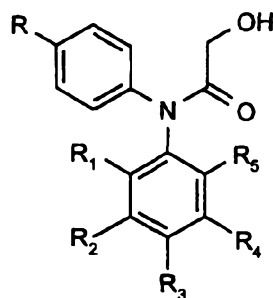


(XI)

— amelynek képletében X jelentése halogénatom —

p-toluidinnel vagy 4-etil-anilinnel kapcsolunk;

- g) eljárás egy (VIII) általános képletű vegyület előállítására, amelynek során egy (IV) általános képletű anilinszármazékot 4-bróm-toluollal vagy 1-etil-4-bróm-benzollal kapcsolunk;
- h) eljárás egy (VIII) általános képletű vegyület előállítására, amelynek során egy (X) általános képletű vegyületet



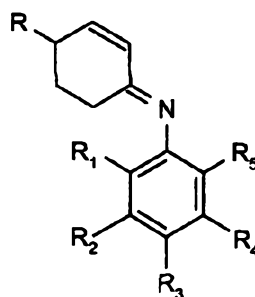
(X)

hasítunk;

- i) eljárás egy (X) általános képletű vegyület előállítására, amelynek során egy (IX) általános képletű vegyületet átrendezünk;
- j) eljárás egy (IX) általános képletű vegyület előállítására, amelynek során egy (XII) általános képletű vegyületet 2-klór-*N*-(4-metil-fenil)-acetamiddal vagy 2-klór-*N*-(4-etil-fenil)-acetamiddal alkilezünk;
- k) eljárás egy (VIII) általános képletű vegyület előállítására, amelynek során egy (XII) általános képletű vegyületet 2-klór-*N*-(4-metil-fenil)-acetamiddal vagy 2-klór-*N*-(4-etil-fenil)-acetamiddal alkilezünk, majd a (IX) általános ké-

letű intermediér vegyületet átrendezzük és hasítjuk;

- l) eljárás egy (VIII) általános képletű vegyület előállítására, amelynek során a megfelelő (XIII) általános képletű vegyületet (vagy tautomerét)



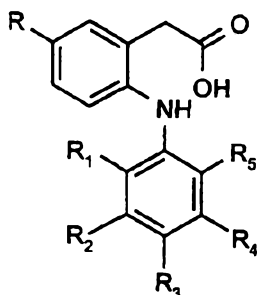
(XIII)

oxidáljuk;

- m) eljárás egy (XIII) általános képletű vegyület előállítására, amelynek során 1-metoxi-4-metil-1,4-ciklohexadiént vagy 1-metoxi-4-etil-1,4-ciklohexadiént egy fentiekben meghatározott (IV) általános képletű anilinszármazékkal kapcsolunk; és
- n) eljárás egy (VIII) általános képletű vegyület előállítására, amelynek során 1-metoxi-4-metil-1,4-ciklohexadiént vagy 1-metoxi-4-etil-1,4-ciklohexadiént egy fentiekben meghatározott (IV) általános képletű anilinszármazékkal kapcsolunk, majd az intermediér terméket dehidrogénezzük; ahol az általános képletekben valamennyi szimbólum jelentése a fentiekben meghatározott.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítása során a fenti a)-n) eljárások közül egyet vagy többet alkalmazhatunk a megfelelő sorrendben (lásd a fenti reakcióvázlatot).

A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás egy (I) általános képletű vegyület



(I)

— amelynek képletében R, R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése a fentiekben meghatározott —

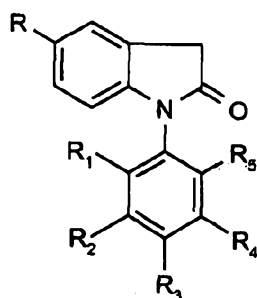
előállítására, amelynek során a fenti a)-n) eljárások közül végrehajtunk egyet vagy többet, adott esetben egy, a találmány első tárgya szerinti eljárással kombinálva.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezi egy olyan (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy gyógyászatilag elfogadható prodrog-észtere, amely a fentiekben meghatározott a)-n) eljárások közül eggyel vagy többel, előnyösen egy, a találmány első tárgya szerinti eljárással lett előállítva.

A (II), (III), (VII), (VIII), (IX), (X) és (XIII) általános képletű vegyületek önmagukban is találmány tárgyát képezik.

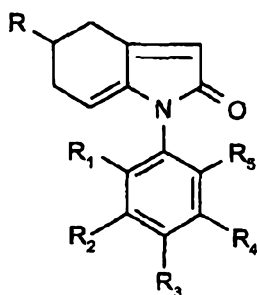
Ennek megfelelően a találmány kiterjed a következő vegyületekre is:

a) egy (II) általános képletű vegyület;



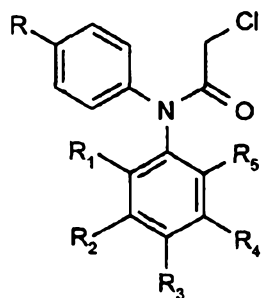
(II)

b) egy (III) általános képletű vegyület;



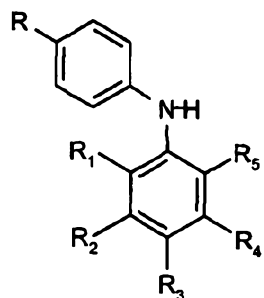
(III)

c) egy (VII) általános képletű vegyület;



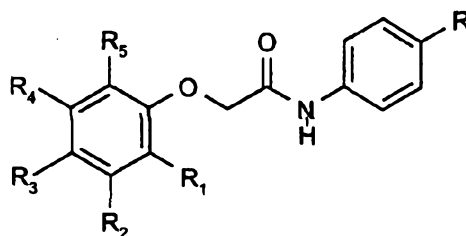
(VII)

d) egy (VIII) általános képletű vegyület;



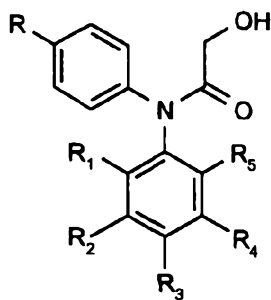
(VIII)

e) egy (IX) általános képletű vegyület;



(IX)

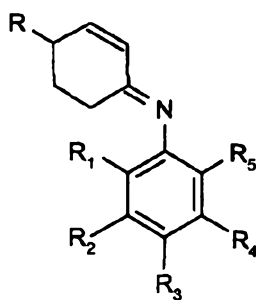
f) egy (X) általános képletű vegyület;



(X)

és

g) egy (XIII) általános képletű vegyület;



(XIII)

ahol az általános képletekben a szimbólumok jelentése a fenti-ekben meghatározott.

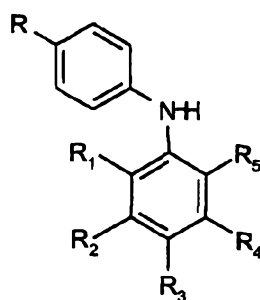
Azokat a (XII) általános képletű vegyületeket, amelyekben R_1 és R_6 egyikének a jelentése klóratom, a másiké pedig fluoratom, a fenolok klórozásának a szakterületen jól ismert módsze-

reivel állíthatjuk elő, előnyösen katalitikus mennyiségű szekunder amin, például diizopropil-amin jelenlétében. Az egyik előnyös találmány szerinti megoldás értelmében a klórozási reakció során egyidejűleg adjuk a klórt és fenolt a reakciókeverékhez, előnyösen hexán mint oldószer alkalmazásával. Azt találtuk, hogy a klór és a fenol legalább egy részének, előnyösen legnagyobb részének az egyidejű adagolása a nemkívánt melléktermékekhez képest jelentősen megnöveli a kívánt termék kitermelését és szelektivitását. Ezenkívül a hexán alkalmazása lehetőséget nyújt arra, hogy kristályosítás útján nagy (például 99 %-os) tisztasággal izoláljuk a kívánt fenolterméket.

A találmány további részleteit az alábbi példákon keresztül mutatjuk be. A példák illusztratív jellegűek, a találmány oltalmi körét, illetve terjedelmét nem korlátozzák.

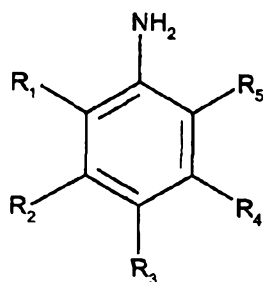
PÉLDÁK

A (VIII) általános képletű difenil-aminokat



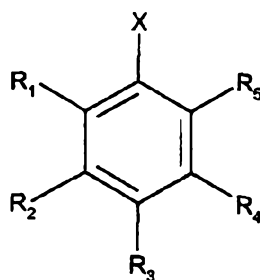
(VIII)

az alábbi 1. és 2. példában ismertetett Buchwald-kémiával állítjuk elő, amelynek során az 1. példában egy (IV) általános képletű anilinszármazékot



(IV)

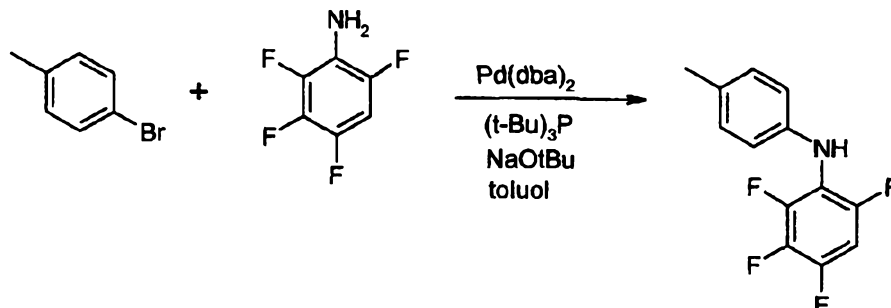
4-bróm-toluollal vagy 1-etil-4-bróm-benzollal kapcsolunk, vagy a 2. példában egy (XI) általános képletű halogén-benzol-származékot



(XI)

p-toluidinnel vagy 4-etil-anilinnel kapcsolunk. Az így nyert (VIII) általános képletű vegyületeket az alábbiakban ismertetett eljárásokkal alakíthatjuk át a megfelelő (I) általános képletű vegyületekké.

1a. példa

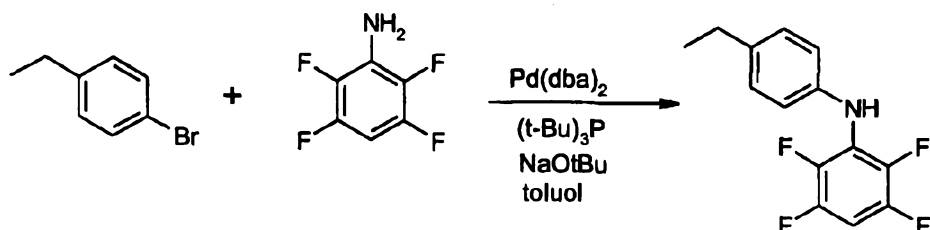
***N*-(2',3',4',6'-Tetrafluor-fenil)-4-metil-anilin**

0,72 g (4,4 mmol) 2,3,4,6-tetrafluor-anilin, 0,8 g (4,7 mmol) 4-bróm-toluol, 55 ml toluol, 0,8 g (8,3 mmol) nátrium-terc-butoxid, 130 mg (0,64 mmol) tri(terc-butyl)-foszfin és 125 mg (0,2 mmol) bisz(dibenzilidén-aceton)-palládium(0) keverékét nitrogénatmoszféra alatt 3 órán keresztül 85 °C-on kevertettük. Lehűtés után 50 ml vizet, 10 ml tömény sósavat és 1 g diatómafüldet (hyflo) adtunk a reakciókeverékhez, ezt követően körülbelül egy órán folytattuk a keverést, majd a keveréket szűrtük. A szerves fázist vízzel kétszer mostuk, majd bepároltuk. A maradékot 45 g szilikagélen gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 2:1 térfogatarányú heptán/toluol oldószerkeletet alkalmaztunk. Olaj formájában 0,92 g (3,6 mmol) *N*-(2',3',4',6'-tetrafluor-fenil)-4-metil-anilint nyertünk. Az olaj bekristályosodott (olvadáspont: 64-65 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,20 (s, 3H, CH₃); 6,63 [d, 8,2 Hz, 2H, HC(2), HC(6)]; 6,99 [d, 8,2 Hz, 2H, HC(3), HC(5)]; 7,56 [szimmetrikus m, 1H, HC(5')]; 7,84 (s, 1 H, NH).

Melléktermékként *N,N*-bisz(*p*-tolil)-2,3,4,6-tetrafluor-anilint izoláltunk. Olváspont: 94-96 °C.

1b. példa

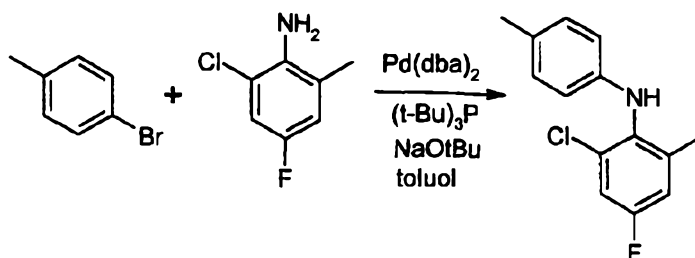
***N*-(2',3',5',6'-Tetrafluor-fenil)-4-etil-anilin**

4,5 g (27,3 mmol) 2,3,5,6-tetrafluor-anilin, 5,0 g (27 mmol) 4-etil-1-bróm-benzol, 50 ml toluol, 4,67 g (48 mmol) nátrium-*terc*-butoxid, 217 mg (1,07 mmol) tri(*terc*-butil)-foszfin és 260 mg (0,45 mmol) bisz(dibenzilidén-aceton)-palládium(0) keverékét nitrogénatmoszféra alatt 15,5 órán keresztül 85 °C-on kevertettük. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 30 ml vizet, 20 ml tömény sósavat és diatómafüldet (hyflo) adtunk hozzá. Ezt követően körülbelül 45 percen át folytattuk a keverést, majd a keveréket szűrtük. A szerves fázist vízzel háromszor mostuk, majd vákuumban lepároltuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 9:1 → 3:1 térfogatarányú hexán/toluol oldószergradienst alkalmaztunk. Folyadék formájában nyertük az *N*-(2',3',5',6'-tetrafluor-fenil)-4-etil-anilint.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (t, 3H, CH₃); 2,65 (q, 2H, CH₂); 5,65 (s, 1H, NH); 6,73 [tt, 1H, H-C(4')]; 6,88 [d, 2H, H-C(2,6)]; 7,15 [d, 2H, H-C(3,5)].

MS, m/z: 268 (M-H), 248 (M-HF).

1c. példa

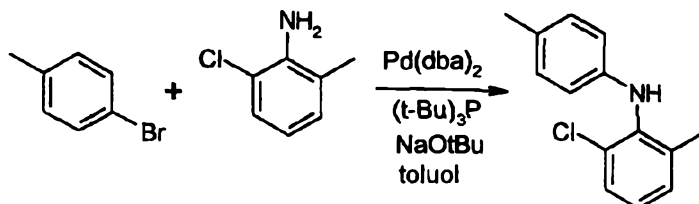
***N*-(2'-Klór-4'-fluor-6'-metil-fenil)-4-metil-anilin**

3,08 g (19,3 mmol) 2-klór-4-fluor-6-metil-anilint (a vegyületet *N*-acetil-4-fluor-2-metil-anilin klórozásával, majd ezt követően hidrolízissel állítottuk elő) és 3,48 g (20,3 mmol) 4-bróm-toluolt feloldottunk 55 ml toluolban, ezt követően az oldathoz nitrogénatmoszféra alatt hozzáadtunk 3,43 g (36 mmol) nátrium-terc-butoxidot, 166 mg (0,82 mmol) tri(terc-butyl)-foszfint és 460 mg (0,8 mmol) bisz(dibenzilidén-aceton)-palládium(0) reagenst, majd a reakciókeveréket nitrogénatmoszféra alatt 40 percen keresztül 90 °C-on kevertettük. A szokásos vizes, savas feldolgozás (50 ml víz, 10 ml tömény sósav, diatóma-föld, szűrés, a szerves fázis vizes mosása, szárítása és bepárlása) után kapott 5,5 g nyers terméket szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként heptánt alkalmaztunk. Olajos anyag formájában 3,52 g *N*-(2'-klór-4'-fluor-6'-metil-fenil)-4-metil-anilint nyertünk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,18 (s, 3H, CH_3); 6,37 (d, 2H, $\text{H-C}(2,6)$); 6,92 [d, 2H, $\text{H-C}(3,5)$]; 7,19 (dd, 1H, $\text{H-C}(5')$); 7,32 (s, 1H, NH); 7,35 (dd, 1H, $\text{HC}(3')$].

1d. példa

N-(2'-Klór-6'-metil-fenil)-4-metil-anilin

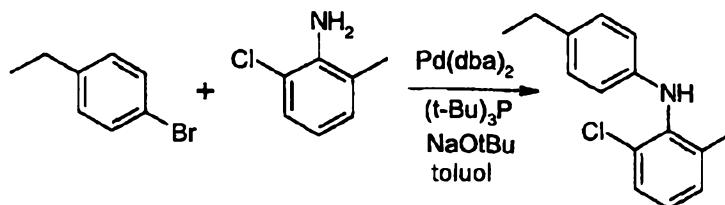


1,02 g (7,2 mmol) 2-klór-6-metil-anilin, 1,23 g (7,2 mmol) 4-bróm-toluol, 1,15 g (12 mmol) nátrium-terc-butoxid, 160 mg (0,7 mmol) tri(terc-butil)-foszfin, 130 mg (0,23 mmol) bisz(di-benzilidén-aceton)-palládium(0) és 50 ml toluol keverékét nitrogénatmoszféra alatt 20 percen keresztül 90 °C-on, majd egy éjszakán keresztül 60 °C-on kevertettük. Vizes feldolgozás (3 M sósavoldat diatómafeölddel, a szerves fázis vizes mosása) után a nyers terméket szilikagélen gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 4:1 térfogatarányú heptán/toluol oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 1,49 g N-(2'-klór-6'-metil-fenil)-4-metil-anilint nyertünk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,21 (s, 3H, C-6'-CH₃); 2,29 (s, 3H, C-4-CH₃); 5,61 (s, széles, 1H, NH); 6,57 [d, 2H, HC(2,6)]; 7,04 [d, 2H, HC(3,5)]; 7,07 [t egy 7,04-nál lévő szignál alatt, 1H, HC(4')]; 7,16 [d, 2H, H(CS')]; 7,33 [d, 1H, H(C3')].

Melléktermékként 9 mg N,N-bisz(p-tolil)-2-klór-6-metil-anilint izoláltunk.

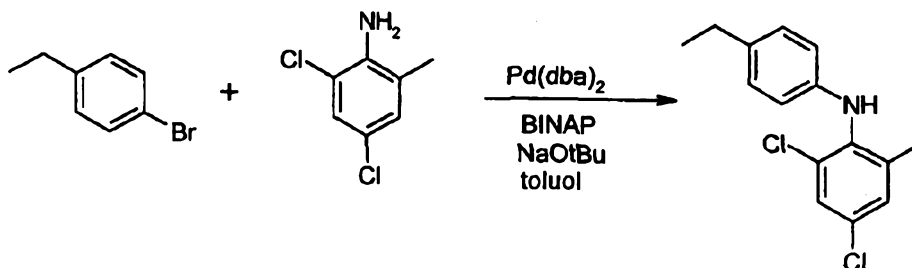
1e. példa

***N*-(2'-Klór-6'-metil-fenil)-4-etil-anilin**

5,2 g (37 mmol) 2-klór-6-metil-anilin és 6,95 g (37,6 mmol) 4-etil-1-bróm-benzol 50 ml toluollal készített oldatához hozzáadtunk 6,5 g (68 mmol) nátrium-*terc*-butoxidot, 180 mg (0,89 mmol) tri(*terc*-butil)-foszfin és 2 ml toluol oldatát, valamint 300 mg (0,52 mmol) bisz(dibenzilidén-aceton)-palládium(0) reagenst, ezt követően a reakciókeveréket nitrogénatmoszféra alatt 3 órán keresztül 90 °C-on kevertettük, majd szobahőmérsékletre hűtöttük. Ezt követően a reakciókeverékhez hozzáadtunk 1 g diatómaföldet, 30 ml vizet és 10 ml tömény sósavat, a keveréket 30 percen keresztül kevertettük, majd szűrtük. A szerves fázist kétszer 30 ml vízzel mostuk, majd bepároltuk. A maradékot 75 g szilikagélen gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként heptánt alkalmaztunk. Csaknem színtelen folyadék formájában és 5,3 g (21,6 mmol) mennyiségben (58 %-os kitermeléssel) nyertük az *N*-(2'-klór-6'-metil-fenil)-4-etil-anilint.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 2,10 [s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C(6')}$]; 2,50 (q, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 5,54 (s, széles, 1H, NH); 6,48 [d, 2H, HC(2,6)]; 6,93 [t, 1H, H(C4')]; 6,95 [d, 2H, HC(3,5)]; 7,05 [d, 1H, HC(5')]; 7,22 [d, 1H, HC(3')].

1f. példa

N-(2',4'-Diklór-6'-metil-fenil)-4-etil-anilin

3,313 g (18,8 mmol) 2,4-diklór-6-metil-anilin, 3,64 g (20 mmol) 4-etil-1-bróm-benzol, 3,41 g (35 mmol) nátrium-*terc*-butoxid, 0,274 g (0,44 mmol) racém BINAP, 250 mg (0,43 mmol) bisz-(dibenzilidén-aceton)-palládium(0) és 50 ml toluol keverékét nitrogénatmoszférában 22 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, hozzáadtunk 40 ml vizet, 10 ml tömény sósavat és 1,7 g diatómafüldet, a keveréket további 30 percen át kevertettük, majd szűrtük. A szerves fázist vízzel kétszer mostuk, majd bepárooltuk. A maradékként kapott 6,88 g nyers terméket szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként toluolt alkalmaztunk. Ennek eredményeként 2,93 g N-(2',4'-diklór-6'-metil-fenil)-4-etil-anilint nyertünk.

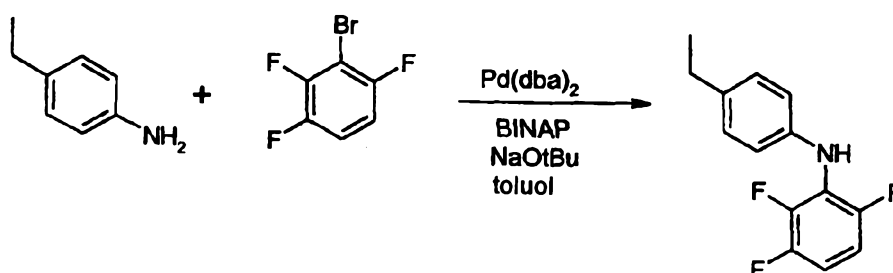
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,15 (t, 3H, CH₃-CH₂-Ar); 2,08 (s, 3H, C-6'-CH₃); 2,50 (q, 2H, CH₃-CH₂-Ar); 5,42 (s, széles, 1H, NH); 6,50 [d, 2H, HC(2,6)]; 6,96 [d, 2H, HC(3,5)]; 7,10 [s, 1H, HC(5')]; 7,25 [s, 1H, HC(3')].

A reakció még 85 °C-on is sokkal gyorsabban lejátsszódott, ha a BINAP-ot tri(*terc*-butil)-fosufonnal helyettesítettük; vi-

szont ha a 4-etil-1-bróm-benzolt feleslegben alkalmaztuk, melléktermékként jelentős mennyiségű *N,N*-bisz(4-etil-fenil)-2',4'-diklór-6'-metil-anilin képződött. A mellékterméket szilárd anyag formájában izoláltuk is. Olvadáspont: 74-75 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,24 (t, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,09 (s, 3H, C-6'- CH_3); 2,61 (q, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 6,89 [d, 4H, HC(2,6)]; 7,06 [d, 4H, HC(3,5)]; 7,20 [s, 1H, HC(5')]; 7,36 [s, 1H, HC(3')]. MS: 383 (M^+), 368 (M-CH_3), 354 ($\text{M-CH}_2\text{CH}_3$).

2. példa

N-(2',3',6'-Trifluor-fenil)-4-etil-anilin

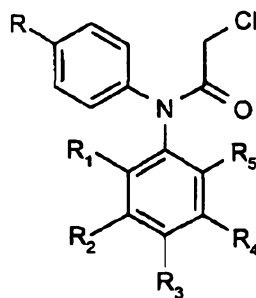


1,21 g 4-etil-anilin és 1,10 g 2,3,6-trifluor-1-bróm-benzol 10 g toluollal készített oldatához egymást után hozzáadtuk 350 mg BINAP és 300 mg bisz(dibenzilidén-aceton)-palládium(0) [$\text{Pd}(\text{dba})_2$] 3 ml toluollal készített oldatát, majd 0,9 g nátrium-terc-butoxid 3 ml toluollal készített oldatát. A reakciókeverék átöblítettük nitrogénnel, ezt követően 6 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük, hozzáadtunk 30 ml vizet, 10 ml tömény sósavat és 1 g diatómafüldet. A keveréket egy órán keresztül kevertettük, ezt követően szűrtük, majd a szűrlet fázisait elkülönítettük. A

szerves réteget vízzel háromszor mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot — amit a következő lépésben közvetlenül is felhasználhatunk — szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként toluolt alkalmaztunk. Ennek eredményeként 1,13 g *N*-(2',3',6'-trifluor-fenil)-4-etil-anilint nyertünk.

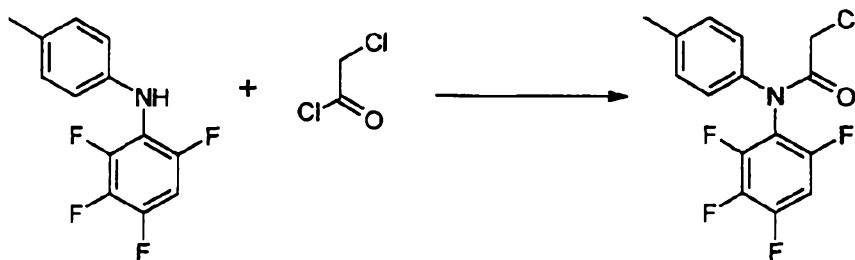
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,14 (t, 7,7 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 2,53 (q, 7,7 Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 5,29 (széles, s, 1H, NH); 6,7-6,81 [m, 2H, C-4'-H, HC(5')]; 6,75 [d, 2H, HC(2,6)]; 7,02 [d, 8,5 Hz, 2H, HC(3,5)].

A (VIII) általános képletű vegyületeket, például az 1. és 2. példában előállított (VIII) általános képletű vegyületeket a 3. példában ismertetett eljárással átalakíthatjuk a megfelelő (VII) általános képletű vegyületekké.



(VII)

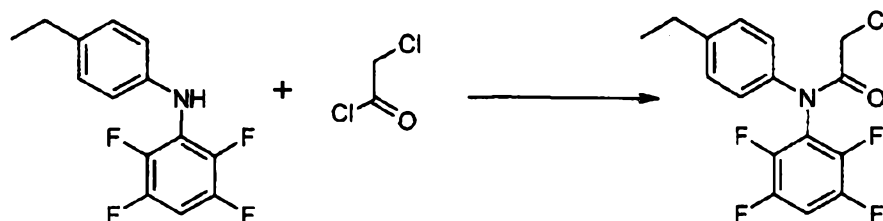
3a. példa

***N*-(2',3',4',6'-Tetrafluor-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-metil-anilin**

0,82 g (3,2 mmol) *N*-(2',3',4',6'-tetrafluor-fenil)-4-metil-anilin és 1,6 g (klór-acetil)-klorid keverékét nitrogénatmoszféra alatt 1,3 órán keresztül 90 °C-on kevertettük. A savklorid feleslegét 2 ml izopropil-alkohol és 2 ml víz hozzáadásával elbontottuk, ezt követően a keveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 20 ml toluolt és a keveréket telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháltuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként toluolt alkalmaztunk. Olaj formájában 0,98 g (2,95 mmol) *N*-(2',3',4',6'-tetrafluor-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-metil-anilint nyertünk.

3b. példa

***N*-(2',3',5',6'-Tetrafluor-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-etil-anilin**

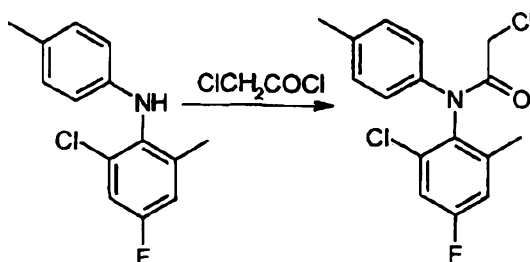


2,05 g *N*-(2',3',5',6'-tetrafluor-fenil)-4-etil-anilin és 1,99 g (klór-acetil)-klorid oldószer nélküli keverékét nitrogénatmoszféra alatt 20 órán keresztül 90 °C-on kevertettük. Lehűtés után 10 ml tetrahidrofuránt és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adtunk a reakciókeverékhez, majd a keveréket további egy órán át kevertettük. A szerves fázist meghígítottuk toluollal, ezt követően vízzel háromszor mostuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként toluolt alkalmaztunk. Szilárd anyag formájában 1,84 g *N*-(2',3',5',6'-tetrafluor-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-etil-anilint nyertünk, amit heptánból átkristályosítottunk. Olvadáspont: 72 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMF-d₇, 140 °C) δ (ppm): 1,25 (t, 3H, CH₃); 2,70 (q, 2H, CH₂); 4,28 (s, 2H, CH₂-CO); 7,35 [d, 2H, HC(3,5)]; 7,43 [d, 2H, HC(2,6)]; 7,65 [tt, 1H, HC(4')].

3c. példa

***N*-(2'-klór-4'-fluor-6'-metil-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-metil- -anilin**

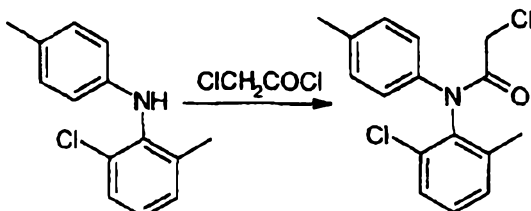


1,32 g *N*-(2'-klór-4'-fluor-6'-metil-fenil)-4-metil-anilint és 1,76 g (klór-acetil)-kloridot 30 percen keresztül 90 °C-on reagáltattunk. A lehűtött reakciókeverékhez 20 ml toluolt és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adtunk, a keveréket 30 percen keresztül kevertettük, majd a szerves fázist bepároltuk. A maradékot szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként toluolt alkalmaztunk. Szilárd anyag formájában 1,04 g *N*-(2'-klór-4'-fluor-6'-metil-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-metil-anilint nyertünk, amit 9:1 térfogatarányú heptán/izopropil-alkohol oldószerkeletről átkristályosítottunk. Olvadáspont: 96-97 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMF-d₇, 120 °C; valamennyi csúcs kiszélesedett vagy felhasadt) δ (ppm): 2,43 (s, 3H, CH₃); 4,31 (s, 2H, Cl-CH₂-CO); 7,31 [d, 1H, HC(5')]; 7,32 és 7,40 [AB, 4H, C-HC(2,6) és HC(3,5)]; 7,45 [s, 1H, HC(3')].

3d. példa

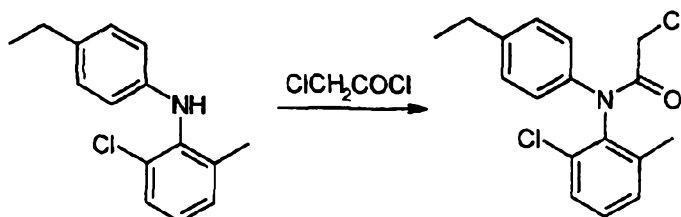
***N*-(2'-Klór-6'-metil-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-metil-anilin**



1,4 g *N*-(2'-klór-6'-metil-fenil)-4-metil-anilin 2,21 g (klór-acetil)-kloriddal készített oldatát 4 órán keresztül 90 °C-on melegítettük. A keveréket meghígítottuk 25 ml toluollal, szobahőmérsékletre hűtöttük, majd telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal mostuk. A szerves fázist szárítottuk és bepároltuk. A maradékot 57 g szilikagélen gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként toluol → 98:2 térfogatarányú toluol/etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként 1,45 g *N*-(2'-klór-6'-metil-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-metil-anilint nyertünk, amit heptánból kristályosítottunk. Olvadáspont: 113-114 °C.

3e. példa

***N*-(2'-Klór-6'-metil-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-etil-anilin**



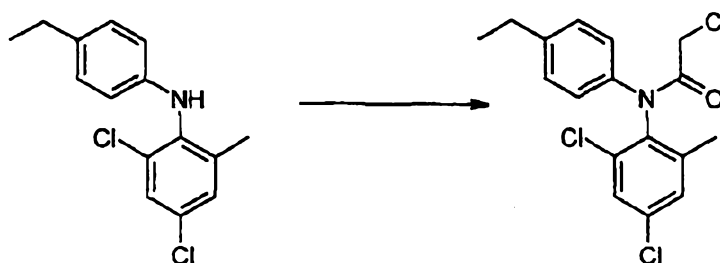
4,95 g (20 mmol) *N*-(2'-klór-6'-metil-fenil)-4-etil-anilin-

hez hozzáadtunk 3,23 g (28,5 mmol) (klór-acetil)-kloridot, majd a reakciókeveréket nitrogénatmoszféra alatt 40 percen keresztül 95 °C-on kevertettük. Ezt követően a reakciókeverékhez hozzáadtunk 5 ml izopropil-alkoholt, a keveréket szobahőmérsékletre hűtöttük, meghígítottuk toluollal, majd telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháltuk. A szerves fázist vízzel mostuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot 55 g szilikagélen gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként toluolt alkalmaztunk. Viszkózus folyadék formájában és 5,66 g (17,6 mmol) mennyiségben (88 %-os kitermeléssel) nyertük az *N*-(2'-klór-6'-metil-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-etil-anilint.

¹H-NMR (400 MHz, DMF-d₇, 140 °C) δ (ppm): 1,22 (t, 3H, CH₃-CH₂-), 2,32 (s, 3H, CH₃-C6'); 2,65 (q, 2H, CH₃-CH₂-); 4,12, 4,18 (AB, 2H, CH₂-Cl); 7,22 és 7,31 [mindegyik d, mindegyik 2H, HC(2,6) és HC(3,5)]; 7,3-7,5 [m, 3H, HC(3',4',5')].

3f. példa

N-(2',4'-Diklór-6'-metil-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-etil-anilin

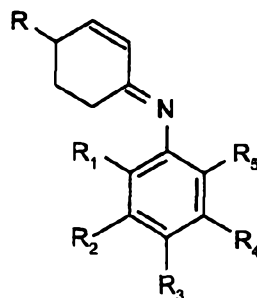


4,83 g [*N,N*-bisz(4-etil-fenil)-2',4'-diklór-6'-metil-anilin melléktermékkel kevert] *N*-(2',4'-diklór-6'-metil-fenil)-4-etil-anilint feloldottunk 4,18 g (klór-acetil)-kloridban. A

reakciókeveréket 1,5 órán keresztül 100 °C-on melegítettük, ezt követően lehűtöttük, 50 ml toluollal meghígítottuk, majd telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháltuk. A szerves fázist szárazra pároltuk, a maradékot pedig 75 g szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként toluolt alkalmaztunk. Az el nem reagált *N,N*-bisz(4-etil-fenil)-2',4'-diklór-6'-metil-anilin mellett 2,95 g *N*-(2',4'-diklór-6'-metil-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-etil-anilint izoláltunk. Egy kristályosodott mintának 83-84 °C-os olvadáspontja volt.

¹H-NMR (400 MHz, DMF-d₇, 140 °C) δ (ppm): 1,22 (t, 3H, CH₃-CH₂); 2,31 (s, 3H, C-6'-CH₃); 2,56 (q, 2H, CH₃-CH₂), 4,20 (s, felhasadt, 2H, Cl-CH₂-CO); 7,35, 7,42 [AB, 4H, HC(2,6) és HC(3,5) az előbbi sorrendnek megfelelően]; 7,40 [s, széles, 1H, HC(5')], 7,53 [s, széles, 1H, HC(3')].

Egy további megoldás értelmében a (VIII) általános képletű vegyületeket egy olyan eljárással is előállíthatjuk, amelynek során 1-metoxi-4-metil-1,4-ciklohexadiént vagy 1-metoxi-4-etil-1,4-ciklohexadiént egy fentiekben meghatározott (IV) általános képletű anilinszármazékkal kapcsolunk, majd az így nyert (XIII) általános képletű intermedier vegyületet (vagy tautomerét)

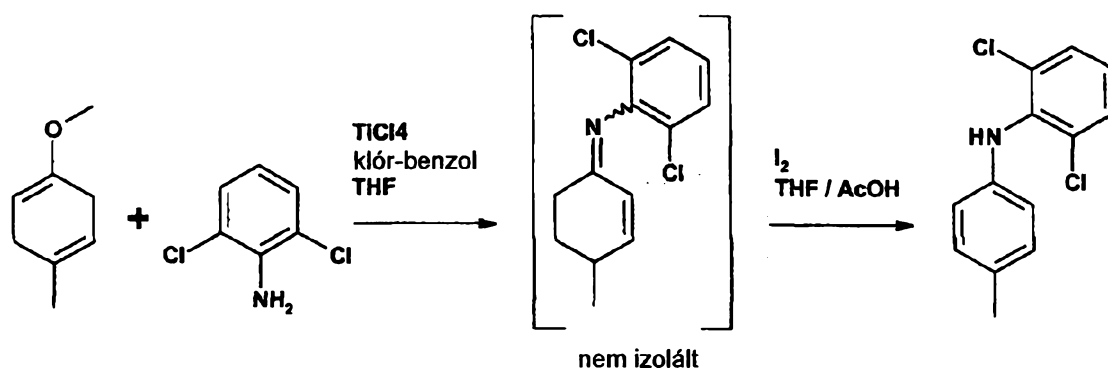


(XIII)

izolálás nélkül a (VIII) általános képletű vegyületté oxidáljuk, ahogyan azt az alábbi 4. példában ismertetjük.

4a. példa

N-(2',6'-Diklór-fenil)-4-metil-anilin



4,35 g 2,6-diklór-anilin 4 ml tetrahydrofurán és 35 ml klór-benzol elegyével készített oldatát -40°C és -45°C közötti hőmérsékletre hűtöttük, majd ezen a hőmérsékleten az oldathoz hozzáadtunk előbb 5,09 g titán(IV)-kloridot, ezt követően pedig 5,0 g 1-metoxi-4-metil-1,4-ciklohexadiént. A reakciókeveréket körülbelül -35°C -ra melegítettük, majd 2 órán át ezen a hőmérsékleten kevertettük. A reakciókeverékhez cseppenként hozzáadtuk 10,18 g jód 20 ml tetrahydrofurán és 2,3 ml ecetsav elegyével készített oldatát, majd a hőmérsékletet 0°C -ra emeltük. A reakciókeveréket egy órán keresztül 0°C -on, majd 16 órán át 25°C -on kevertettük. Ekkor további 3,4 g jódot adtunk a reakciókeverékhez és további 24 órán át 25°C -on folytattuk a keverést. A reakciókeveréket 250 ml 38-40 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldat és 400 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyére öntve leállítottuk a reak-

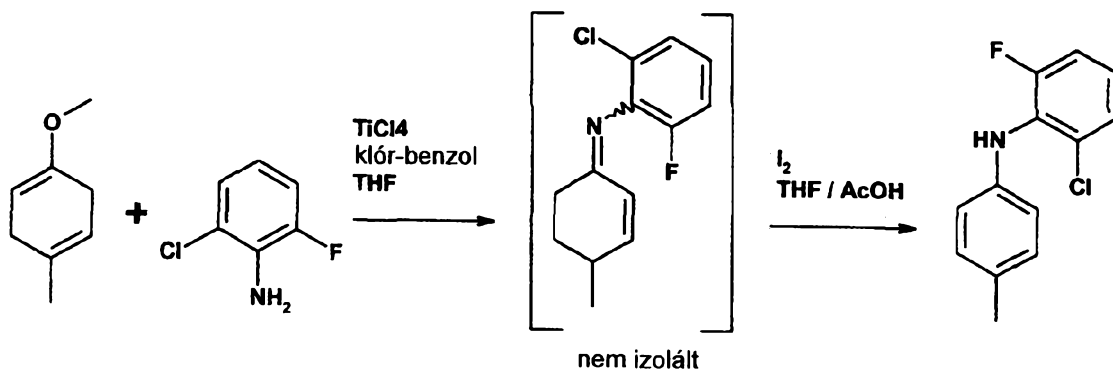
ciót. A vizes fázist egyszer 200 ml és kétszer 100 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, majd 100 ml vízzel mostuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban bepároltuk. A maradékként kapott 11,44 g sötét szuszpenziót feloldottuk hexán és *terc*-butil-metil-éter elegyében, majd az oldatot szilikagélen szűrtük. A szűrletből lepároltuk az oldószert, amelynek eredményeként 5,75 g nyers terméket kaptunk. A nyers terméket közvetlenül felhasználtuk a következő lépésben. Alternatív módon a nyers terméket például szilikagélen oszlopkromatografálhatjuk, amelynek során eluensként 9:1 térfogatarányú hexán/*terc*-butil-metil-éter oldószerkeletet alkalmazva a tiszta *N*-(2',6'-diklór-fenil)-4-metil-anilint nyerjük.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm): 2,31 (s, 3H, CH_3), 3,6-4,8 (széles szignál, 1H, NH), 6,68 [d, $J = 8$ Hz, 2H, H-C(2) és H-C(6)], 7,02-7,12 [m, 3H, H-C(3), H-C(5) és HC(4')], 7,38 [d, $J = 8$ Hz, 2H, H-C(3') és H-C(5')].

MS (EI): m/z 251 (M^+), 216 ($\text{M}-\text{Cl}$) $^+$, 181 ($\text{M}-2\text{Cl}$) $^+$.

4b. példa

N-(2'-Klór-6'-fluor-fenil)-4-metil-anilin





3,91 g 2-klór-6-fluor-anilin 4 ml tetrahidrofurán és 35 ml klór-benzol elegyével készített oldatát $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékletre hűtöttük, majd ezen a hőmérsékleten az oldathoz hozzáadtunk előbb 5,09 g titán(IV)-kloridot, ezt követően pedig 5,0 g 1-metoxi-4-metil-1,4-ciklohexadiént. A reakciókeveréket körülbelül $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra melegítettük, majd 2 órán át ezen a hőmérsékleten kevertettük. A reakciókeverékhez cseppenként hozzáadtuk 10,18 g jód 20 ml tetrahidrofurán és 2,3 ml ecetsav elegyével készített oldatát, majd a hőmérsékletet $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra emeltük. A reakciókeveréket egy órán keresztül $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, majd 16 órán át $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on kevertettük. Ekkor további 3,4 g jódot adtunk a reakciókeverékhez és további 24 órán át $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on folytattuk a keverést. A reakciókeveréket 250 ml 38-40 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldat és 400 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyére öntve leállítottuk a reakciót. A vizes fázist egyszer 200 ml és kétszer 100 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, majd 100 ml vízzel mostuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban bepároltuk. A maradékként kapott sötét, viszkózus folyadékot feloldottuk hexán és *tert*-butil-metil-éter elegyében, majd az oldatot szilikagélen szűrtük. A szűrletből lepároltuk az oldószert, amelynek eredményeként 4,33 g nyers terméket kaptunk. A nyers terméket közvetlenül felhasználtuk a következő lépésben. Alternatív módon a nyers terméket például szilikagélen oszlopkromatografálhatjuk, amelynek során eluensként 9:1 térfogatarányú hexán/*tert*-butil-metil-éter oldószerkeletet alkalmazva a tiszta *N*-(2'-klór-6'-

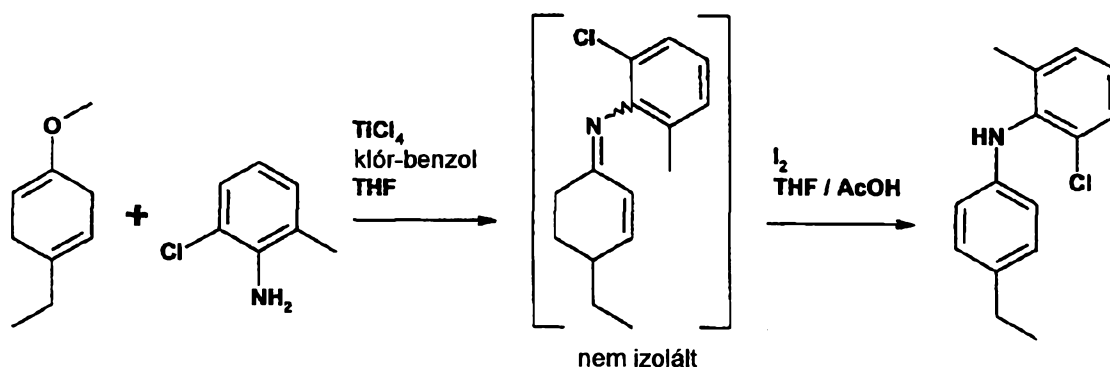
-fluor-fenil)-4-metil-anilint nyerjük.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , 300 K) δ (ppm): 2,17 (s, 3H, CH_3); 6,53 [dd, $J = 8,5$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 1,5$ Hz, 2H, HC(2) és HC(6)], 6,94 [d, $J = 8,0$ Hz, 2H, HC(3) és HC(5)], 7,16 [ddd, $J = 8,0$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 6,0$ Hz, 1H, HC(4')], 7,25 [ddd, $J = 8,0$, 1,5 Hz, $J_{\text{H-F}} = 8,0$, 1H, HC(5')]; 7,34 [ddd, $J = 8,0$, 1,5 Hz, $J_{\text{H-F}} = 1,5$, 1H, HC(3')]; 7,63 (s, 1H, NH).

MS(EI) m/z 235 (100, M^+), 200 [35, $(\text{M-Cl})^+$], 185 (55).

4c. példa

***N*-(2'-Klór-6'-metil-fenil)-4-etil-anilin**



3,0 g 2-klór-6-metil-anilin 3,5 ml tetrahidrofurán és 31 ml klór-benzol elegyével készített oldatát -40 °C és -45 °C közötti hőmérsékletre hűtöttük, majd ezen a hőmérsékleten az oldathoz hozzáadtunk előbb 4,01 g titán(IV)-kloridot, ezt követően pedig 6,18 g 1-metoxi-4-etil-1,4-ciklohexadiént. A reakciókeveréket körülbelül -35 °C-ra melegítettük, majd 3 órán át ezen a hőmérsékleten kevertettük. A reakciókeverékhez cseppenként hozzáadtuk 8,06 g jód 16,4 ml tetrahidrofurán és 1,8 ml ecetsav elegyével készített oldatát, majd a hőmérsékletet 0 °C-

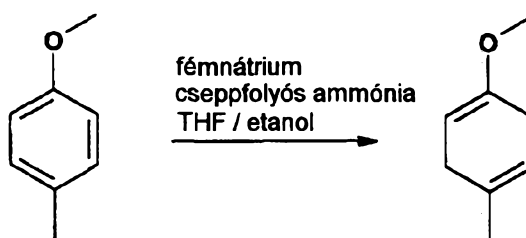
ra emeltük. A reakciókeveréket 30 percen keresztül 0 °C-on, majd 2 órán át 25 °C-on kevertettük. Ekkor további 2,68 g jódot adtunk a reakciókeverékhez és újabb 24 órán át 25 °C-on folytattuk a keverést. További 2,68 g jódot adtunk a reakciókeverékhez és újabb 72 órán át 25 °C-on folytattuk a keverést. A reakciókeveréket 250 ml 38-40 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldat és 450 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyére öntve leállítottuk a reakciót. A vizes fázist egyszer 200 ml és kétszer 100 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, majd 100 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban bepároltuk. A maradékként kapott sötét, viszkózus folyadékot feloldottuk heptán és toluol elegyében, majd az oldatot szilikagélen szűrtük. A szűrletből lepároltuk az oldószert, amelynek eredményeként 2,0 g nyers terméket kaptunk. A nyers terméket közvetlenül felhasználtuk a következő lépésben. Alternatív módon a nyers terméket például szilikagélen oszlopkromatografálhatjuk, amelynek során eluensként 7:3 térfogatarányú heptán/toluol oldószerkeletet alkalmazva a tiszta *N*-(2'-klór-6'-metil-fenil)-4-etil-anilint nyerjük.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ (ppm): 1,24 [t, J = 7,5 Hz, 3H, H₃C(8)], 2,22 [s, 3H, H₃C-C(2')], 2,61 [q, J = 7,5 Hz, 2H, H₂C(7)], 4,0-5,5 (széles szignál, 1H, NH), 6,60 [d-szerű, J = 8 Hz, 2H, H-C(2) és H-C(6)], 7,02-7,10 [m, 3H, H-C(3), H-C(5) és HC(4')], 7,10-7,20 [m, 1 H, H-C(3')], 7,33 [d-szerű, J = 9 Hz, 1 H, H-C(5')].

MS: m/z 245 (M^+), 230, 214, 194, 180.

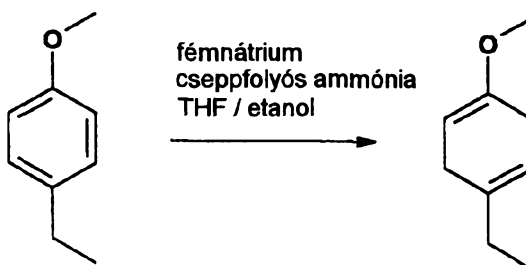
A 4. példa 1-metoxi-4-metil-1,4-ciklohexadién és 1-metoxi-4-etil-1,4-ciklohexadién kiindulási vegyületét a szakirodalomból ismert eljárással állítjuk elő.

1-Metoxi-4-metil-1,4-ciklohexadién



A vegyület előállítását a következő helyen ismertetett eljárásnak megfelelően végeztük: G. S. R. Subba Rao, D. K. Banerjee, L. Uma Devi, and Uma Sheriff, AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, 45, 187-203 (1992).

1-Metoxi-4-etil-1,4-ciklohexadién

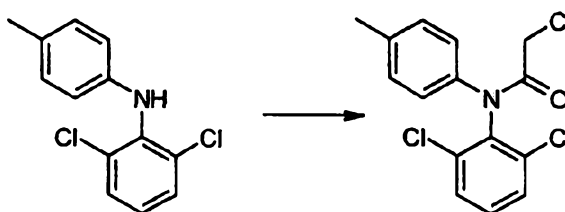


A vegyület előállítását a következő helyen ismertetett eljárásnak megfelelően végeztük: G. S. R. Subba Rao, D. K. Banerjee, L. Uma Devi, and Uma Sheriff, AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, 45, 187-203 (1992).

A 4. példa szerinti termékeket például a fenti 3. példában és az alábbi 5. példában ismertetett eljárással alakíthatjuk át a megfelelő (VII) általános képletű vegyületekké.

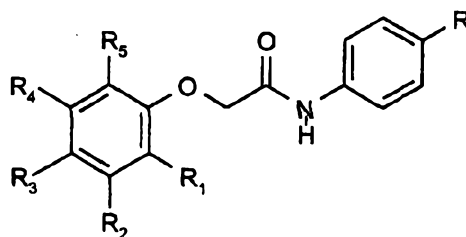
5. példa

***N*-(2',6'-Diklór-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-metil-anilin**



4,86 g *N*-(2',6'-diklór-fenil)-4-metil-anilint 2 órán keresztül 90 °C-on 3,92 g (klór-acetil)-kloriddal reagáltattunk. Toluolos hígítás után a reakciókeveréket telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal kétszer, majd 40 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal és vízzel mostuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot 12 g etanolból átkristályosítva 2,83 g *N*-(2',6'-diklór-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-metil-anilint nyertünk. Olvadáspont: 129,5-130 °C.

Egy további megoldás értelmében a (VII) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (IX) általános képletű vegyület

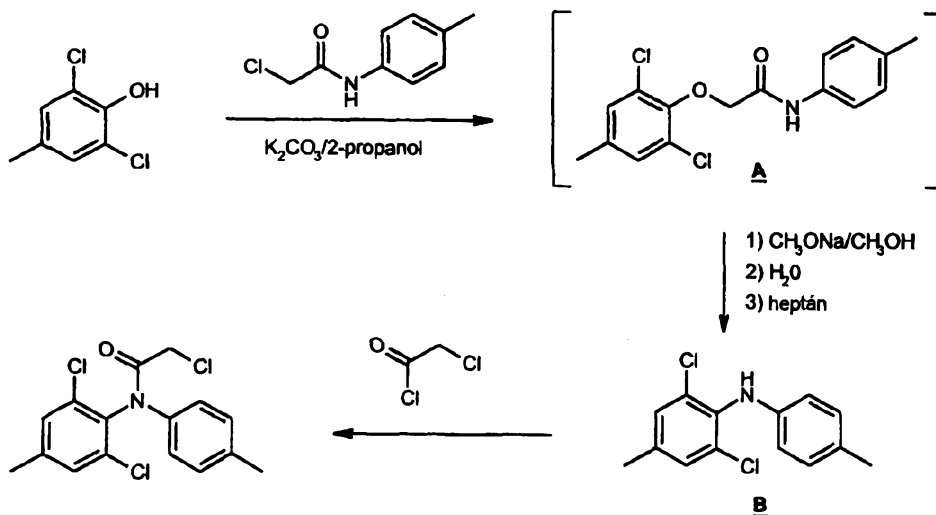


(IX)

átrendezésével előállítunk egy fentiekben meghatározott (VIII) általános képletű intermedier vegyületet, amit az alábbi példának megfelelően, izolálás nélkül átalakítunk egy (VII) általános képletű vegyületté.

6a. példa

***N*-(2',6'-Diklór-4'-metil-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-metil-anilin**



12 g (67 mmol) 2,6-diklór-4-metil-fenolt feloldottunk 25 ml izopropil-alkoholban, majd az oldathoz hozzáadtunk 10,5 g (76 mmol) kálium-karbonátot és 12,8 g (70 mmol) 2-klór-*N*-(4-metil-fenil)-acetamidot. A reakciókeveréket 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Ekkorra az A képletű 2-(2',6'-diklór-4'-metoxi-fenoxi)-*N*-(4-metil-fenil)-acetamid

képződése teljesen lejátszódott. A reakciókeverékhez lassan hozzáadtunk 13,6 ml 30 tömeg%-os metanolos nátrium-metanolát-oldatot, majd 25 ml oldószer ledesztillálása közben a hőmérsékletet körülbelül 85 °C-ra emeltük. A B képletű vegyület képződésének teljessé tételéhez a reakciókeveréket további 2 órán keresztül kevertettük.

Egy kétfázisú rendszer kialakításához 25 ml vizet adtunk a keverékhez. Az alsó réteget félretettük. A felső fázist meghígítottuk 20 ml heptánnal, majd kétszer 20 ml vízzel mostuk. A szerves fázist elkülönítettük, majd vákuumban betöményítettük. Olaj formájában az *N*-(2',6'-diklór-4'-metil-fenil)-4-metil-anilint nyertük. GC/MS: 265 (100, M⁺), 195 (130).

Az olajat 90 °C-ra melegítettük, majd hozzáadtunk 6,5 ml (klór-acetil)-kloridot. Két órával később a reakciókeveréket meghígítottuk 60 ml izopropil-alkohollal, a keveréket körülbelül 20 °C-ra hűtöttük, majd beoltottuk. A precipitáció hatására képződött szuszpenziót 0 °C-ra hűtöttük. A kristályokat kiszűrtük, hideg izopropil-alkohollal mostuk és szárítottuk, amelynek eredményeként az *N*-(2',6'-diklór-4'-metil-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-metil-anilint nyertük. Olvadáspont: 140-141 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMF-d₇, 413 K) δ (ppm): 2,33 (s, 3H, CH₃); 2,40 (s, 3H, CH₃); 4,18 (s, 2H, CH₂); 7,22 [d, 2H, HC(5) és HC(3)]; 7,38 [d, 2H, HC(2) és HC(6)]; 7,42 [s, 2H, HC(3') és HC(5')].

6b. példa

***N*-(2'-Klór-6'-fluor-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-metil-anilin**

A címvegyületet 2-klór-6-fluor-fenolból kiindulva, a 6a. példa szerinti eljárással azonosan állítottuk elő.

Olvadáspont: 80-82 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMF-d₇, 393 K) δ (ppm): 2,4 (s, 3H, CH₃); 4,3 (s, 2H, CH₂); 7,35 [d, 2H, HC(3) és HC(5)]; 7,43 [ddd, 1H, HC(5')]; 7,48 [d, 2H, HC(2) és HC(6)]; 7,55 [d, 1H, HC(3')]; 7,6 [ddd, 1H, HC(4')].

6c. példa

***N*-(2',3',6'-Trifluor-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-etil-anilin**

A címvegyületet 2,3,6-trifluor-fenolból és 2-klór-*N*-(4-etil-fenil)-acetamidból kiindulva, a 6a. példa szerinti eljárással azonosan állítottuk elő. Az *N*-(2',3',6'-trifluor-fenil)-4-etil-anilin intermediert szilikagélen szűrve tisztítottuk, amelynek során eluensként toluolt alkalmaztunk.

Olvadáspont: 49-50 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMF-d₇, 413 K) δ (ppm): 1,24 (t, 3H, CH₃); 2,70 (q, 2H, CH₂-CH₃); 4,25 (s, 2H, CH₂-Cl); 7,20 [m, 1H, HC(5')]; 7,34 [d, 2H, HC(3) és HC(5)]; 7,42 [d, 2H, HC(2) és HC(6)]; 7,46 [m, 1H, HC(4')].

6d. példa

***N*-(2'-Klór-6'-fluor-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-etil-anilin**

A címvegyületet 2-klór-6-fluor-fenolból és 2-klór-*N*-(4-etil-fenil)-acetamidból kiindulva, a 6a. példa szerinti eljá-

rással azonosan állítottuk elő.

Olvadáspont: 67-68 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMF-d₇, 413 K) δ (ppm): 1,23 (t, 3H, CH₃); 2,68 (q, 2H, CH₂-CH₃); 4,20 (s, 2H, CH₂-Cl); 7,29 [d, 2H, HC(3) és HC(5)]; 7,34 [m, 1H, HC(5')]; 7,43 [d, 2H, HC(2) és HC(6)]; 7,48 [m, 2H, HC(3') és HC(4')].

6a. példa

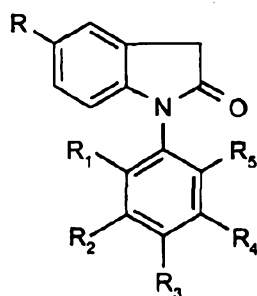
N-(2',6'-Diklór-fenil)-N-(klór-acetil)-4-metil-anilin

A címvegyületet 2,6-diklór-fenolból és 2-klór-N-(4-metil-fenil)-acetamidból kiindulva, a 6a. példa szerinti eljárással azonosan állítottuk elő. Az acetilezési reakció végén a reakciókeveréket a beszilárdulás megelőzése érdekében meghígítottuk kevés (0,2 térfogatrész) toluollal.

Olvadáspont: 129-130 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMF-d₇, 393 K) δ (ppm): 2,40 (s, 3H, CH₃); 4,28 (s, 2H, CH₂-Cl); 7,30 [d, 2H, HC(3) és HC(5)]; 7,46 [d, 2H, HC(2) és HC(6)]; 7,54 [m, 1H, HC(4')]; 7,67 [d, 2H, HC(3') és HC(5')].

A (VII) általános képletű vegyületeknek a 7. példában ismertetett ciklizálásával a (II) általános képletű laktámokat

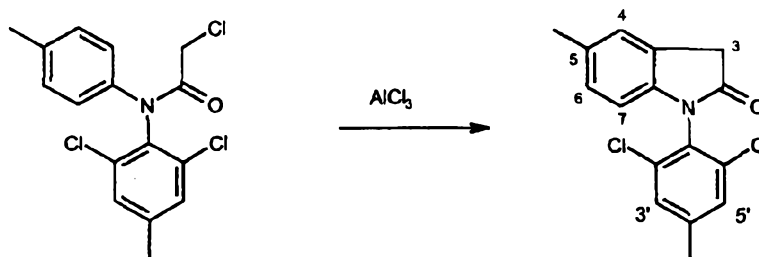


(II)

állítjuk elő.

7a. példa

***N*-(2',6'-Diklór-4'-metil-fenil)-5-metil-oxindol**



6,85 g (20 mmol) *N*-(2',6'-diklór-4'-metil-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-metil-anilin és 3,36 g (26 mmol) alumínium-klorid keverékét lassan 160-170 °C-ra melegítettük, majd 3-4 órán keresztül ezen a hőmérsékleten tartottuk. Ez alatt az idő alatt folyamatosan nitrogént buborékolattunk az olvadékba. Ezt követően a reakciókeveréket meghígítottuk 20 ml toluollal, majd 20 ml meleg vízre öntöttük. A szerves fázist elkülönítettük, vízzel mostuk, majd bepároltuk. A maradékot 20 ml izopropil-alkoholból kristályosítva az *N*-(2',6'-diklór-4'-metil-fenil)-5-metil-oxindolt nyertük. Olvadáspont: 153-154 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ (ppm): 2,29 [s, 3H,

CH₃-C(5)); 2,41 [s, 3H, CH₃-C(4')]; 3,81 (s, 2H, CH₂); 6,27 [d, 1H, HC(7)]; 7,00 [d, 1H, HC(6)]; 7,19 [s, 1H, HC(4)]; 7,58 [s, 2H, HC(3') és HC(5')].

7b. példa

N-(2'-Klór-6'-fluor-fenil)-5-metil-oxindol

A címvegyületet a 7a. példa szerinti eljárással azonos módon állítottuk elő.

Olvadáspont: 137-138 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ (ppm): 2,27 (s, 3H, CH₃); 3,83 (s, 2H, CH₂); 6,35 [d, 1H, HC(7)]; 7,01 [d, 1H, HC(6)]; 7,19 [s, 1H, HC(4)]; 7,52 [d, 1H, HC(5')]; 7,60 [d, 1H, HC(3')], 7,63 [d, 1H, HC(4')].

7c. példa

N-(2',3',-6'-Trifluor-fenil)-5-etil-oxindol

A címvegyületet a 7a. példa szerinti eljárással azonos módon állítottuk elő. Négyórás reakció után további 10 % alumínium-kloridot adtunk a reakciókeverékhez. A teljes reakcióidő 6 óra volt.

Olvadáspont: 171-172 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ (ppm): 1,18 (t, 3H, CH₃); 2,60 [q, 2H, CH₂-CH₃]; 3,89 [s, 2H, CH₂-CO]; 6,62 [d, 1H, HC(7)]; 7,09 [d, 1H, HC(6)]; 7,25 [s, 1H, HC(4)]; 7,46 [m, 1H, HC(5')]; 7,76 [m, 1H, HC(4')].

7d. példa

***N*-(2'-Klór-6'-fluor-fenil)-5-etil-oxindol**

A címvegyületet a 7c. példa szerinti eljárással azonos módon állítottuk elő.

Olvadáspont: 129-130 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ (ppm): 1,18 (t, 3H, CH₃); 2,59 [q, 2H, CH₂-CH₃]; 3,86 (s, 2H, CH₂-CO); 6,39 [d, 1H, HC(7)]; 7,05 [d, 1H, HC(6)]; 7,24 [s, 1H, HC(4)], 7,59 [m, 1H, HC(5')]; 7,64 [m, 2H, HC(3') és HC(4')].

7e. példa

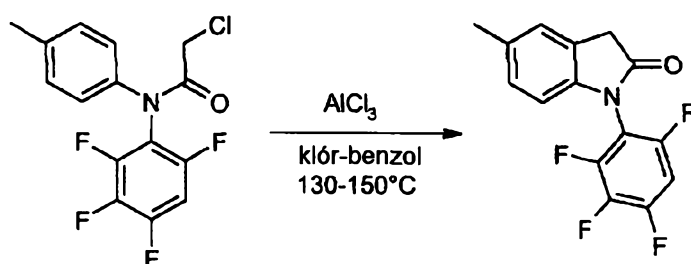
***N*-(2',6'-Diklór-fenil)-5-metil-oxindol**

A címvegyületet a 7a. példa szerinti eljárással azonos módon állítottuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ (ppm): 2,30 (s, 3H, CH₃); 3,85 (s, 2H, CH₂); 6,29 [d, 1H, HC(7)]; 7,02 [d, 1H, HC(6)]; 7,22 [s, 1H, HC(4)], 7,62 [t, 1H, HC(4')]; 7,76 [d, 2H, HC(3') és HC(5')].

7f. példa

***N*-(2',3',4',6'-Tetrafluor-fenil)-5-metil-oxindol**

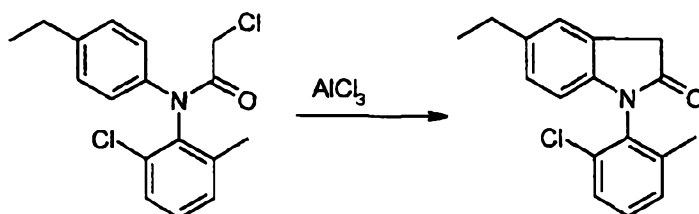


0,97 g (2,97 mmol) *N*-(2',3',4',6'-tetrafluor-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-metil-anilin 2,5 g klór-benzollal készített oldatához hozzáadtunk 1,05 g (7,8 mmol) alumínium-kloridot. A reakciókeveréket keverés közben 5 órán át egy 155 °C hőmérsékletű olajfürdőben melegítettük, miközben a lombikon keresztül folyamatosan nitrogént vezettünk keresztül. Ezt követően a reakciókeverékhez 30 ml toluolt és 20 ml vizet adtunk, majd a keverést 30 percen keresztül szobahőmérsékleten folytattuk. A fázisokat elkülönítettük, majd a szerves réteget 2M sóavoldattal és vízzel mostuk. A szerves oldatot csökkentett nyomás alatt bepároltuk, majd a maradékként kapott 0,84 g (2,85 mmol) szilárd anyagot izopropil-alkoholból átkristályosítottuk, amelynek eredményeként a tiszta *N*-(2',3',4',6'-tetrafluor-fenil)-5-metil-oxindolt nyertük. Olvadáspont: 172-173 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K) δ (ppm): 2,28 (s, 3H, CH₃); 3,65 [s, 2H, H₂C(3)]; 6,39 [d, 7,5 Hz, 1H, HC(7)]; 6,85-7,0 [m, 1H, HC(5')]; 6,98 [d, 7,5 Hz, 1H, HC(6)]; 7,09 [s, 1H, HC(4)].

7g. példa

N-(2'-Klór-6'-metil-fenil)-5-etil-oxindol

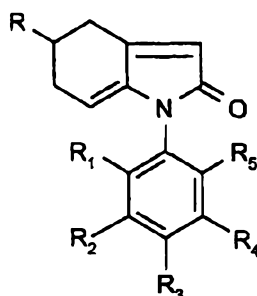


Egy lombikban összekevertünk 2,08 g *N*-(2'-klór-6'-metil-fenil)-*N*-(klór-acetil)-4-etil-anilint és 1,16 g alumínium-klo-

ridot, majd a lombikot nitrogénnel átöblítettük. Ezt követően a lombikot egy 155-160 °C hőmérsékletű olajfürdőbe helyeztük, ezt követően a reakciókeveréket nitrogénáram alatt 4,5 órán keresztül kevertettük, majd lassan körülbelül 100 °C-ra hűtöttük. Hozzáadtunk 30 ml toluolt és 20 ml 1 M sósavoldatot, majd a keveréket 30 percen keresztül kevertettük, miközben a hőmérsékletet fokozatosan csökkentettük. A fázisokat elkülönítettük, ezt követően a szerves réteget 1 M sósavoldattal és vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot 86 g szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 5:95 → 20:80 térfogatarányú izopropil-alkohol/toluol oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként a címvegyületet izoláltuk.

Olvadáspont: 125-126 °C.

Egy alternatív eljárással a (II) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (III) általános képletű telítetlen laktámot

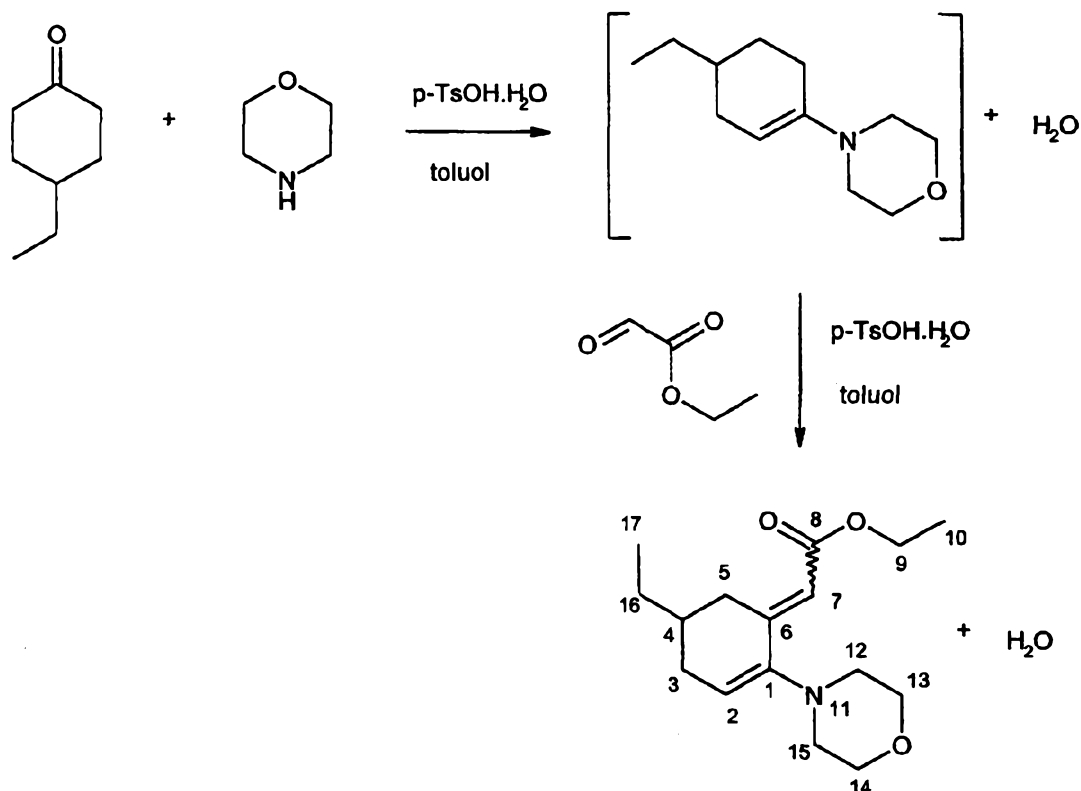


(III)

oxidálunk. A (III) általános képletű vegyületeket például a 8. példában ismertetett eljárással állíthatjuk elő.

8. példa

Etil-[5-etil-2-(4-morfolinil)-ciklohex-2-enilidén]-acetát



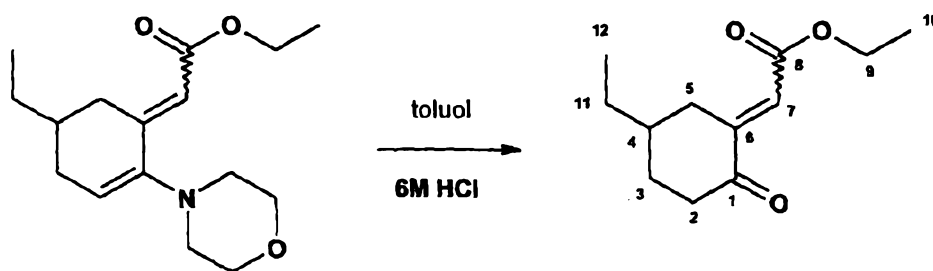
91,6 g 4-etil-ciklohexanont, 73,6 g morfolint és 2 g *p*-toluolszulfonsav-monohidrátot feloldottunk 400 ml toluolban. A reakciókeveréket refluxhőmérsékletre melegítettük, majd a képződött vizet egy vízleválasztóval elkülönítettük. A reakciókeveréket körülbelül 24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően 100 °C-ra hűtöttük, majd hozzáadtunk előbb 2 g *p*-toluolszulfonsavat, ezt követően pedig 30 perc alatt 157,22 g etil-glioxalátot. A reakciókeveréket további 5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd hagytuk 22 °C-ra hűlni. Az oldószert vákuumban lepároltuk, majd a nyers terméket vákuumban (9,5⁻² mbar) 140-150 °C-on desztilláltuk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 277 K) δ (ppm): 0,896 [t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{H}_3\text{C}(17)$], 1,277 [t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{H}_3\text{C}(10)$], 1,20-1,45 [m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(16)$], 1,50-1,62 [m, 1H, $\text{H-C}(4)$], 1,876 [ddd, $J_1 = 18$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, $J_3 = 3$ Hz, 1H, $\text{H-C}(3)$], 2,13 [m, 1H, $\text{H-C}(5)$], 2,35 [dt, $J_1 = 17$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H, $\text{H-C}(3)$], 2,55-2,65 [m, 2H, $\text{H-C}(12)$ és $\text{H-C}(15)$], 2,72-2,80 [m, 2H, $\text{H-C}(12)$ és $\text{H-C}(15)$], 3,55 [dm, $J = 15$ Hz, 1H, $\text{H-C}(5)$], 3,74 [m, 4H, $\text{H}_2\text{C}(13)$ és $\text{H}_2\text{C}(14)$], 4,152 [q, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{H}_2\text{C}(9)$], 5,46 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H, $\text{H-C}(2)$], 6,17 (széles s, 1H, $\text{H-C}(7)$). A hozzárendelések a képleten feltüntetett számozásnak megfelelőek.

IR (film) erős abszorpciók: 2960, 1710, 1624, 1609, 1191, 1156 és 1120 cm^{-1} .

MS (EI): m/z 279 (M^+), 250 ($\text{M-C}_2\text{H}_5$) $^+$, 234, 206 ($\text{M-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$) $^+$, 176, 164, 135, 84.

b) Etil-(5-etil-2-oxo-ciklohexilidén)-acetát



10 g etil-[5-etil-2-(4-morfolinil)-ciklohex-2-enilidén]-acetátot feloldottunk 20 ml toluolban. Az oldathoz erőteljes keverés közben cseppenként hozzáadtunk 12 ml 6 M sósavoldatot, majd a reakciókeveréket további 60 percen keresztül 22 °C-on kevertettük. Ezt követően a szerves fázist elkülönítettük, majd kétszer 25 ml vízzel mostuk. A vizes oldatokat egyesítettük,

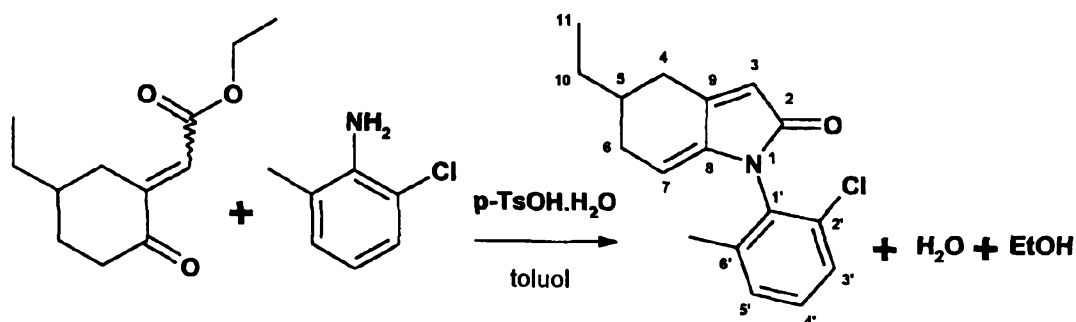
majd 25 ml toluollal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd az oldószert vákuumban lepároltuk. Olaj formájában 6,72 g etil-(5-etil-2-oxo-ciklohexilidén)-acetátot nyertünk.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 277 K) δ (ppm): 0,935 [t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{H}_3\text{C}(12)$], 1,259 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{H}_3\text{C}(10)$], 1,31-1,45 [m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(11)$], 1,46-1,55 [m, 1H, $\text{H-C}(5)$], 1,59-1,69 [m, 1H, $\text{H-C}(4)$], 1,97-2,04 [m, 1H, $\text{H-C}(5)$], 2,296 [ddd, $J = 17$ Hz, 11 Hz és 3 Hz, 1H, $\text{H-C}(3)$], 2,383 [m, 1H, $\text{H-C}(6)$], 2,615 [dt, $J = 17$ és 4 Hz, 1H, $\text{H-C}(6)$], 3,57 [dm, $J = 17$ Hz, 1H, $\text{H-C}(3)$], 4,17 [q, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{H}_2\text{C}(9)$], 6,42 [m, 1H, $\text{HC}(7)$]. A hozzárendelések a képleten feltüntetett számozásnak megfelelőek.

IR (film) erős abszorpciók: 1719, 1698 és 1200 cm^{-1} .

MS (EI): m/z 210 (M^+), 164 ($\text{M-C}_2\text{H}_5\text{OH}$) $^+$, 135.

c) 1-(2-Klór-6-metil-fenil)-5-etil-1,4,5,6-tetrahidroindol-2-on



3,45 g 2-klór-6-metil-anilint feloldottunk 26 ml toluolban, az oldathoz hozzáadtunk 0,227 g *p*-toluolszulfonsav-monohidrátot, ezt követően a keveréket refluxhőmérsékletre melegítettük, majd 75 perc alatt cseppenként hozzáadtuk 5,0 g etil-



-(5-etil-2-oxo-ciklohexilidén)-acetát 13 ml toluollal készített oldatát. A képződött vizet egy vízleválasztóval elkülönítettük. A reakciókeveréket 15 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, miközben a kondenzáló oldószerrel gyakran eltávolítottuk és friss toluollal helyettesítettük. A felodolgozáshoz a reakciókeveréket 22 °C-ra hűtöttük, majd erőteljes keverés közben hozzáadtunk 70 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot. A fázisokat elkülönítettük, majd a toluolos réteget előbb 5 tömeg%-os vizes citromsavoldattal, ezt követően pedig 10 tömeg%-os vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk. A vizes oldatokat 70 ml toluollal extraháltuk, majd a toluolos oldatokat egyesítettük. Az oldószerrel vákuumban lepároltuk, amelynek eredményeként nagyon viszkózus olaj formájában 7,1 g nyers terméket kaptunk. A nyers terméknek egy analitikai mintáját szilikagélén kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 9:1 térfogatarányú toluol/etil-acetát oldószerkeveréget alkalmaztunk, és így a tiszta 1-(2-klór-6-metil-fenil)-5-etil-1,4,5,6-tetrahidroindol-2-ont nyertük.

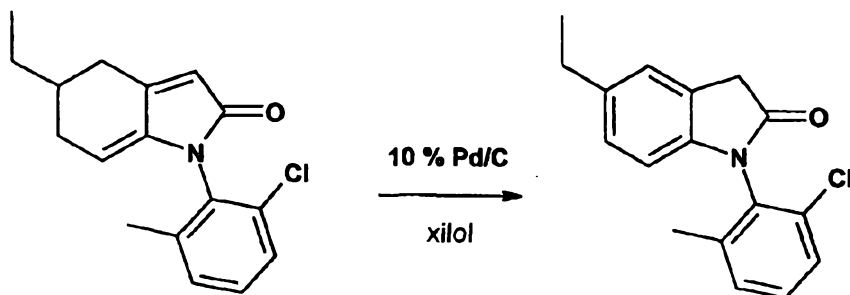
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ (ppm): 0,894 [t, J = 7 Hz, 3H, $\text{H}_3\text{C}(11)$], 1,34-1,43 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(10)$], 1,70-1,82 [m, 1H, H-C(5)], 1,90-2,02 [m, 1H, H-C(6)], 2,038 [s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(6')$], 2,28-2,40 [m, 2H, H-C(4) és H-C(6)], 2,87 [dd, $J_1 = 17$ Hz és $J_2 = 4$ Hz, 1H, H-C(4)], 5,14 [m, 1H, H-C(7)], 5,96 [széles s, 1H, H-C(3)], 7,3-7,5 [m, 3H, H-C(3'), H-C(4'), H-C(5')]. A hozzárendelések a képleten feltüntetett számozásnak megfelelőek.

IR (film) erős abszorpciók: 1703, 1660 és 1476 cm^{-1} .

MS (EI): m/z 287 (M^+), 272 ($\text{M}-\text{CH}_3$) $^+$, 258 ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5$) $^+$, 252

(M-Cl)⁺.

d) **N-(2-Klór-6-metil-fenil)-5-etil-oxindol**



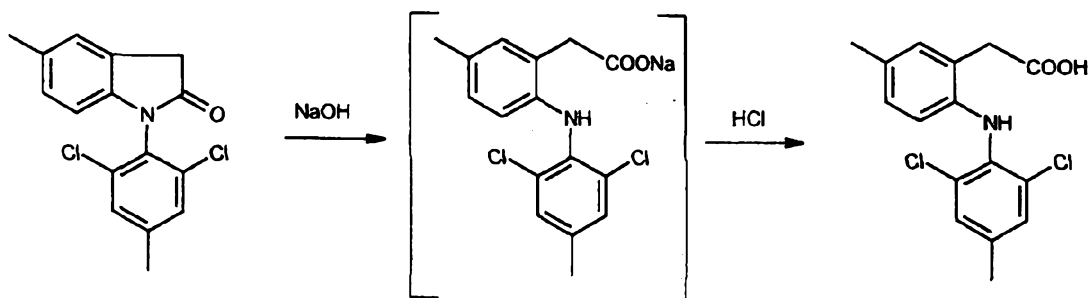
1-(2-Klór-6-metil-fenil)-5-etil-1,4,5,6-tetrahidroindol-2-ont klasszikus módszerekkel, például refluxáló xilolban 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátorral oxidálhatunk, amelynek eredményeként az N-(2-klór-6-metil-fenil)-5-etil-oxindolt nyerjük.

Az ¹H-NMR és MS spektrumokat lásd a 7g. példánál.

A fentiekben meghatározott (II) általános képletű laktámo-
kat például az alábbi 9. példában ismertetett eljárással kon-
vertálhatjuk (I) általános képletű vegyületekké.

9a. példa

[5-Metil-2-(2',6'-diklór-4'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav



1,5 g *N*-(2',6'-diklór-4'-metil-fenil)-5-metil-oxindol, 18 ml etanol és 1 ml víz keverékét refluxhőmérsékletre melegítettük, lassan hozzáadtunk 1,9 g 30 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd a reakciókeveréket 4-5 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk. Ezt követően az oldatot körülbelül 40 °C-ra hűtöttük, majd 1,5 g tömény sósav 12 ml vízzel készített oldatának a lassú hozzáadásával pH 3-4-ig megsavanyítottuk a keveréket. A képződött szuszpenziót 20 °C-ra hűtöttük, a kristályokat kiszűrtük, vízzel mostuk és szárítottuk. Ennek eredményeként az [5-metil-2-(2',6'-diklór-4'-metil-anilino)-fenil]-ecetsavat nyertük.

Olvadáspont: 179-182 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ (ppm): 2,22 [s, 3H, CH₃-C(5)]; 2,32 [s, 3H, CH₃-C(4')]; 3,67 (s, 2H, CH₂); 6,18 [d, 1H, HC(3)], 6,87 [s, d, 1H, HC(4)]; 6,97 (s, 1H, NH); 7,02 [s, 1H, HC(6)]; 7,36 [s, 2H, HC(3') és HC(5')]; 12,68 (széles, s, 1H, COOH).

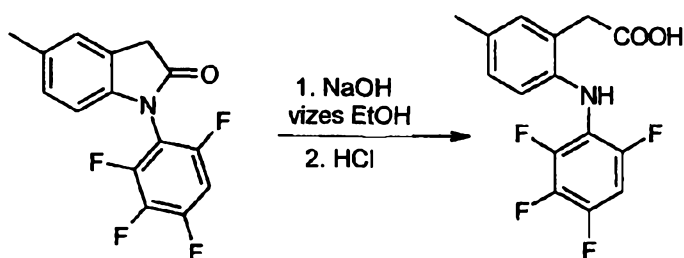
9b. példa

[5-Metil-2-(2'-klór-6'-fluor-anilino)-fenil]-ecetsav

A címvegyületet a 9a. példában ismertetett eljárással azonosan állítottuk elő. Olvadáspont: 152-154 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ (ppm): 2,21 (s, 3H, CH₃), 3,64 (s, 2H, CH₂), 6,42 [dd, 1H, HC(3)], 6,90 [dd, 1H, HC(4)], 7,01 [d, 1H, HC(6)], 7,09 (s, 1H, NH), 7,09 [ddd, 1H, HC(4')], 7,23 [ddd, 1H, HC(5')], 7,34 [ddd, 1H, HC(3')], 12,67 (s, 1H, COOH).

9c. példa

[5-Metil-2-(2',3',4',6'-tetrafluor-anilino)-fenil]-ecetsav

350 mg *N*-(2',3',4',6'-tetrafluor-fenil)-5-metil-oxindol, 20 ml etanol és 5 ml víz szuszpenzióját 1,5 órás nitrogénbefúvással levegőmentesítettük. Ezt követően a szuszpenzióhoz hozzáadtunk 260 mg 30 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd a reakciókeveréket 6,5 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk. Ezt követően az etanol legnagyobb részét ledesztilláltuk, a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 1,05 g 1 M sósavoldat lassú hozzáadásával körülbelül 3-ra állítottuk be a pH-t. A csapadékot kiszűrtük, 1:1 térfogatarányú etanol/víz oldószerkeleggyel mostuk, majd vákuumban szobahőmérsékleten szárítottuk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük.

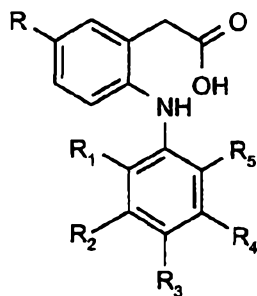
Olvadáspont: 145-146 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,23 (s, 3H, CH_3); 3,65 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-COO}$); 6,55 [s, 1H, HC(3)]; 6,92 [d, 1H, HC(4)]; 7,00 [s, 1H, HC(8)]; 7,20 (s, 1H, NH); 7,50 [m, 1H, HC(5')].

Hasonló más (II) általános képletű laktámokat lényegében ugyanígy alakítunk át (I) általános képletű vegyületekké.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek



(I)

— amelyek képletében

R jelentése metil- vagy etilcsoport;

R₁ jelentése klór- vagy fluoratom;

R₂ jelentése hidrogén- vagy fluoratom;

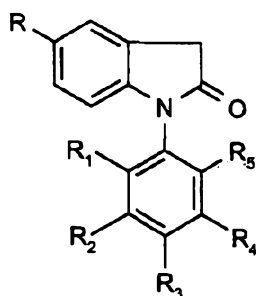
R₃ jelentése hidrogén-, fluor-, klóratom, metil-, etil-, metoxi-, etoxi- vagy hidroxicssoport;

R₄ jelentése hidrogén- vagy fluoratom; és

R₅ jelentése klór-, fluoratom, trifluor-metil- vagy metilcsoport;

azzal a megkötéssel, hogy R₁, R₂, R₄ és R₅ mindegyike nem jelenthet fluoratomot, ha R jelentése etilcsoport, és R₃ jelentése hidrogénatom —

vagy gyógyászatilag elfogadható sóik, illetve fiziológiásan hasítható prodrog-észterek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (II) általános képletű laktámot



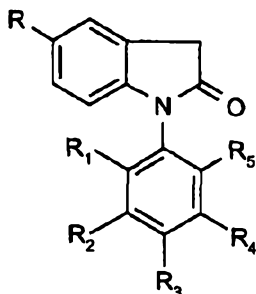
(II)

— amelynek képletében R, R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése a fentiekben meghatározott —

egy bázissal hasítunk; és a fenti eljárásban kívánt esetben átmenetileg védjük az eljárást befolyásoló reaktív csoportokat és ezt követően izoláljuk a képződött találmány szerinti vegyületet; és kívánt esetben az (I) általános képletű vegyületnek a szabad karboxicsoportját átalakítjuk egy gyógyászatilag elfogadható észterszármazékává; és/vagy kívánt esetben az (I) általános képletű szabad savat átalakítunk egy sóvá vagy egy képződött sót átalakítunk a szabad savvá vagy egy másik sóvá.

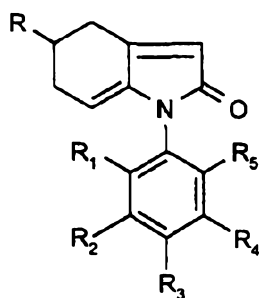
2. Az alábbi eljárások egyike:

a) eljárás egy (II) általános képletű laktám



(II)

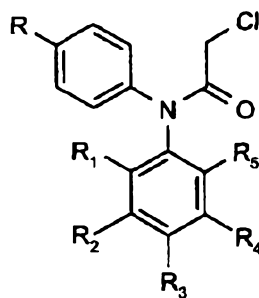
előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (III) általános képletű laktámot



(III)

oxidálunk;

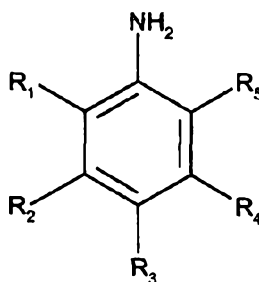
- b) eljárás egy fentiekben meghatározott (II) általános képletű laktám előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (VII) általános képletű vegyületet



(VII)

ciklizálunk;

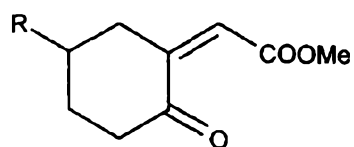
- c) eljárás egy fentiekben meghatározott (III) általános képletű vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (IV) általános képletű anilinszármazékot



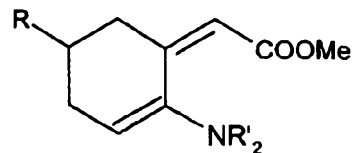
(IV)

egy (Va) általános képletű ciklohexanon-származékkal vagy

egy (Vb) általános képletű amino-szubsztituált ciklohexén-származékkal



(Va)

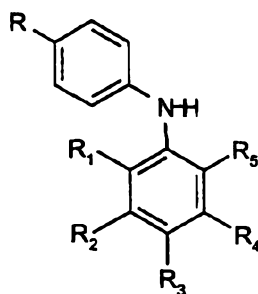


(Vb)

— ahol a képletekben R jelentése etil- vagy metilcsoport, és R' jelentése rövid szénláncú alkilcsoport vagy hasonló csoport —

kapcsolunk;

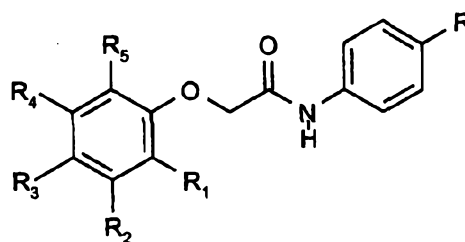
- d) eljárás egy (VII) általános képletű vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (VIII) általános képletű difenil-amint



(VIII)

egy (halogén-acil)-kloriddal N-acilezünk;

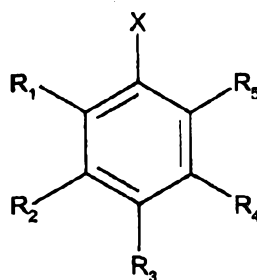
- e) eljárás egy (VIII) általános képletű vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (IX) általános képletű vegyületet



(IX)

átrendezünk és hidrolizálunk;

- f) eljárás egy (VIII) általános képletű vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (XI) általános képletű halogén-benzol-származékot

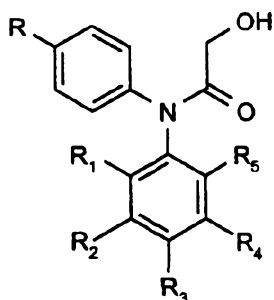


(XI)

— amelynek képletében X jelentése halogénatom —

p-toluidinnel vagy 4-etil-anilinnel kapcsolunk;

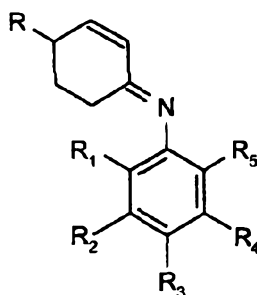
- g) eljárás egy (VIII) általános képletű vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (IV) általános képletű anilinszármazékot 4-bróm-toluollal vagy 1-etil-4-bróm-benzollal kapcsolunk;
- h) eljárás egy (VIII) általános képletű vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (X) általános képletű vegyületet



(X)

hasítunk;

- i) eljárás egy (X) általános képletű vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (IX) általános képletű vegyületet átrendezünk;
- j) eljárás egy (IX) általános képletű vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (XII) általános képletű vegyületet 2-klór-N-(4-metil-fenil)-acetamiddal vagy 2-klór-N-4-etil-fenil)-acetamiddal alkilezünk;
- k) eljárás egy (VIII) általános képletű vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (XII) általános képletű vegyületet 2-klór-N-(4-metil-fenil)-acetamiddal vagy 2-klór-N-4-etil-fenil)-acetamiddal alkilezünk, majd a (IX) általános képletű intermedier vegyületet átrendezzük és hasítjuk;
- l) eljárás egy (VIII) általános képletű vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a megfelelő (XIII) általános képletű vegyületet (vagy tautomerét)



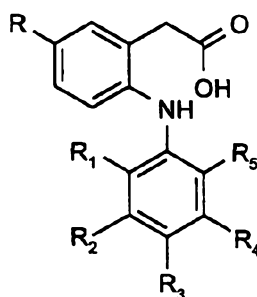
(XIII)

oxidáljuk;

- m) eljárás egy (XIII) általános képletű vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy 1-metoxi-4-metil-1,4-ciklohexadiént vagy 1-metoxi-4-etil-1,4-ciklohexadiént egy fentiekben meghatározott (IV) általános képletű anilinszármazékkal kapcsolunk; és
- n) eljárás egy (VIII) általános képletű vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy 1-metoxi-4-metil-1,4-ciklohexadiént vagy 1-metoxi-4-etil-1,4-ciklohexadiént egy fentiekben meghatározott (IV) általános képletű anilinszármazékkal kapcsolunk, majd az intermediér terméket dehidrogénezzük;

ahol az általános képletekben valamennyi szimbólum jelentése az 1. igénypontban meghatározott.

3. Eljárás egy 1. igénypontban meghatározott (I) általános képletű vegyület



(I)



előállítására, **azzal jellemezve**, hogy végrehajtottunk a 2. igénypont szerinti a)-n) eljárások közül egyet vagy többet és adott esetben egy 1. igénypont szerinti eljárást.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az alábbi vegyületek egyikét állítjuk elő:

- [5-metil-2-(2',4'-diklór-6'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2',3',5',6'-tetrafluor-anilino)-fenil]-
-ecetsav;
- [5-metil-2-(2',3',4',6'-tetrafluor-anilino)-fenil]-
-ecetsav;
- [5-metil-2-(2',6'-diklór-anilino)-fenil]-ecetsav;
- kálium-[5-metil-2-(2',6'-diklór-anilino)-fenil]-acetát;
- nátrium-[5-metil-2-(2',6'-diklór-anilino)-fenil]-acetát;
- [5-metil-2-(2'-klór-6'-fluor-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2',6'-diklór-4'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2'-klór-6'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2',4'-difluor-6'-klór-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2'-fluor-4',6'-diklór-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2'-klór-4'-fluor-6'-metil-anilino)-fenil]-
-ecetsav;
- [5-etil-2-(2'-fluor-6'-klór-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2'-klór-6'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2',3',6'-trifluor-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2',3',5',6'-tetrafluor-4'-etoxi-anilino)-
-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2'-klór-4',6'-difluor-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2',4'-diklór-6'-fluor-anilino)-fenil]-ecetsav;



- [5-etil-2-(2',4'-diklór-6'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2'-fluor-4'-klór-6'-metil-anilino)-fenil]-
-ecetsav;
- [5-etil-2-(2',4'-diklór-6'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2'-klór-4'-fluor-6'-metil-anilino)-fenil]-
-ecetsav;
- [5-metil-2-(2'-klór-4'-hidroxi-6'-fluor-anilino)-fenil]-
-ecetsav;
- {5-metil-2-[2'-fluor-6'-(trifluor-metil)-anilino]-fenil}-
-ecetsav; és
- {5-metil-2-[2',4'-diklór-6'-(trifluor-metil)-anilino]-
-fenil}-ecetsav;

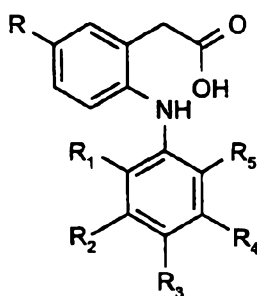
valamint gyógyászati lag elfogadható sóik; és gyógyászati lag elfogadható prodrog-észterek.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az alábbi vegyületek egyikét állítjuk elő:

- [5-metil-2-(2',3',4',6'-tetrafluor-anilino)-fenil]-
-ecetsav;
- [5-metil-2-(2',6'-diklór-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2'-klór-6'-fluor-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2',6'-diklór-4'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2'-klór-6'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-metil-2-(2'-klór-4'-fluor-6'-metil-anilino)-fenil]-
-ecetsav;
- [5-etil-2-(2'-fluor-6'-klór-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2'-klór-6'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
- [5-etil-2-(2',3',6'-trifluor-anilino)-fenil]-ecetsav; és

- [5-etil-2-(2',4'-diklór-6'-metil-anilino)-fenil]-ecetsav;
valamint gyógyászati lag elfogadható sóik; és gyógyászati lag el-
fogadható prodrog-észtereik.

6. Egy 1. igénypontban meghatározott (I) általános képletű
vegyület

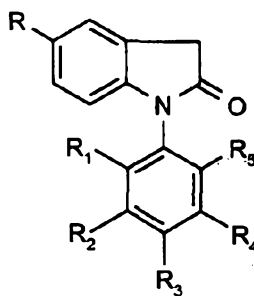


(I)

vagy gyógyászati lag elfogadható sója vagy gyógyászati lag elfo-
gadható prodrog-észtere, amely egy 3. igénypont szerinti eljá-
rással lett előállítva.

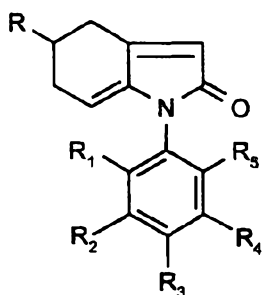
7. A következő vegyületek egyike:

- a) egy (II) általános képletű vegyület;



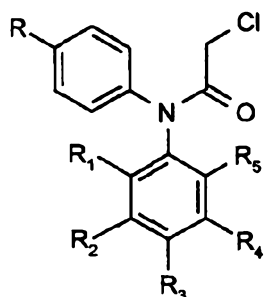
(II)

- b) egy (III) általános képletű vegyület;



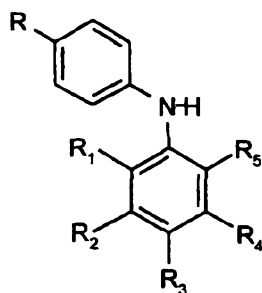
(III)

c) egy (VII) általános képletű vegyület;



(VII)

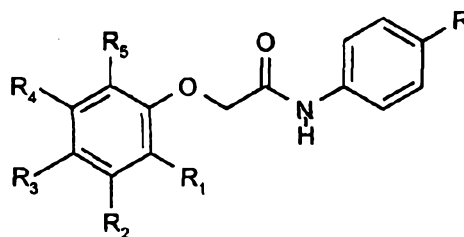
d) egy (VIII) általános képletű vegyület,



(VIII)

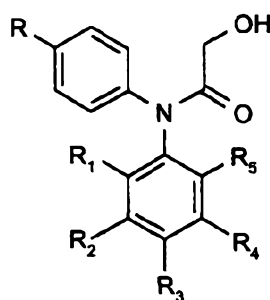
azzal a megkötéssel, hogy R jelentése metilcsoporttól eltérő, ha R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ mindegyikének jelentése fluoratom;

e) egy (IX) általános képletű vegyület;



(IX)

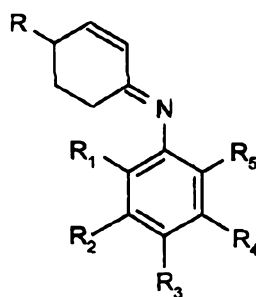
f) egy (X) általános képletű vegyület;



(X)

és

g) egy (XIII) általános képletű vegyület;



(XIII)

ahol az általános képletekben a szimbólumok jelentése az 1. igénypontban meghatározott.

nap mellet

2002. 09. 19. GK

A meghatalmazott:

Pongrácz Péter
Pongrácz Péter
-vezetői ügyvéd-

1121 Budapest, Andrássy út 115.
Telefon: 464-0300 Fax: 464-1000