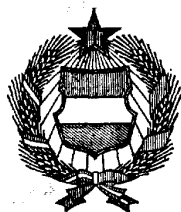


(19) HU  
MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11)  
**184851**

Nemzetközi osztályozás: **NSO<sub>3</sub>**

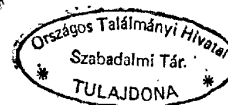
(51)  
**C 07 D 207/323**  
**C 07 D 401/12**

Bejelentés napja: (22) 1981. IV. 17 (21) (1016/81)

Elsőbbsége: (33) 1980. IV. 18. (141 664)  
(32) 1981. III. 4. (237 538)  
Amerikai Egyesült Államok

Közzététel napja: (41) (42) 1983. IX. 28.

Megjelent: (45) 1987. V. 31.



Feltaláló:

(72) Cherkofsky Saul Carl vegyész, Wilmington,  
Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmas:

(73) E. I. Du Pont De Nemours  
and Company, Wilmington,  
Amerikai Egyesült Államok

## (54) Eljárás 4,5-diaril- $\alpha$ -(polifluor-alkil)-1H-pirrol-2-metán-amidok és a vegyületeket tartalmazó gyulladásgátló gyógyászati készítmények előállítására

1

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek — ahol

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1—2 szénatomos alkil-csoport,

R<sub>2</sub> és R<sub>3</sub> jelentése egymástól függetlenül 3-piridil- vagy (I) általános képletű csoport — ahol

X jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, 1—2 szénatomos alkil-, 1—2 szénatomos alkoxi-, di-(1—2 szénatomos alkil)-amino-csoport vagy CH<sub>3</sub>S-csoport,

R<sub>4</sub> és R<sub>5</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, trifluorometil-csoport, —CF<sub>2</sub>H vagy —CF<sub>2</sub>Cl csoport, azzal a megkötéssel, hogy R<sub>4</sub> és R<sub>5</sub> közül csak az egyik lehet hidrogénatom,

R<sub>6</sub> jelentése hidrogénatom, 1—2 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport és

R<sub>7</sub> jelentése hidrogénatom, vagy 1—2 szénatomos alkil-

2

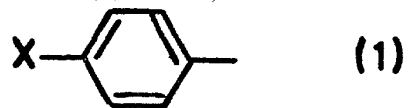
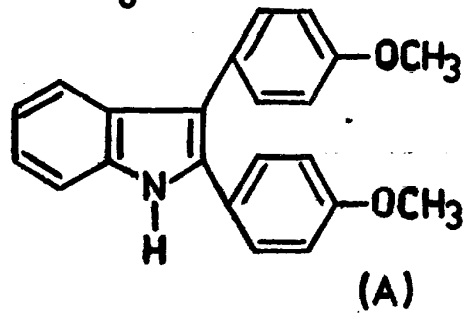
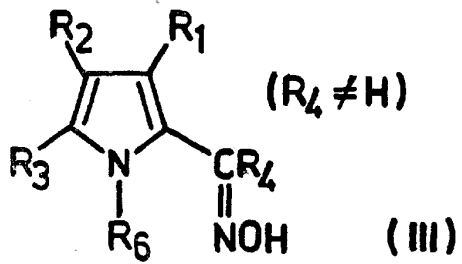
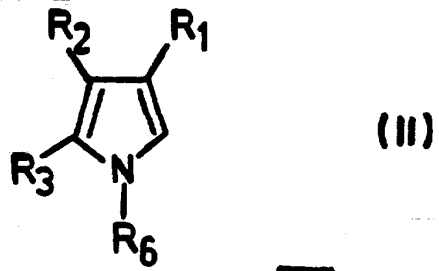
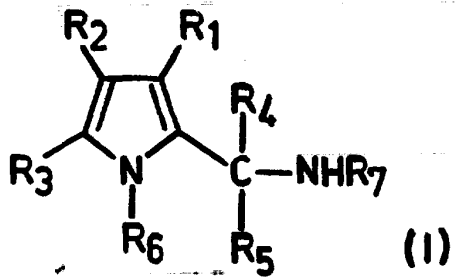
csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha R<sub>4</sub> vagy R<sub>5</sub> jelentése hidrogénatom, akkor R<sub>7</sub> is hidrogénatom — előállítására oly módon, hogy

5 a) valamely (II) általános képletű 2,3-diaril-pirrolt — ahol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> és R<sub>6</sub> jelentése a fenti — R<sub>4</sub>C(R<sub>5</sub>)=NR<sub>7</sub> általános képletű polifluorozott ketonnal reagáltunk — ahol R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> és R<sub>7</sub> jelentése a fenti, azzal a megkötéssel, hogy R<sub>4</sub> és R<sub>5</sub> hidrogénatomtól eltérő —

10 idott esetben savas katalizátor jelenlétében, vagy b) az R<sub>5</sub> helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol a többi szubsztituens jelentése a fenti — előállítására, valamely (III) általános képletű 1-(4,5-diaril-1 H-pirrol-2-il)-polifluor-1-alkanon-oximot — ahol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> és R<sub>6</sub> jelentése a fenti és R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatomtól eltérő — redukálószerrel, előnyösen lítium-alumínium-hidriddel kezelünk.

Az (I) általános képletű vegyületek gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatásúak.

184851



A találmány tárgya eljárás 4,5-diaril- $\alpha$ -(polifluor-alkil)-1 H-2-metán-aminok és a vegyületeket tartalmazó gyulladásgátló gyógyászati készítmények előállítására.

J. Szmuškovicz és társai a J. Med. Chem., 9, 527 (1966) irodalmi helyen leírják az (A) képletű vegyület szintézisét és klinikailag bizonyított gyulladásgátló biológiai hatását.

Yoshida és társai a 3 709 906 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban 5-alkil-2,3-difenil-pirrol-származékokról írnak, mint hasznos gyulladásgátló szerekről.

Biztonságos és hatásos gyulladásgátló szereket állandóan keresünk. A gyulladás lázzal, duzzadással, fájdalommal és pirossággal járó betegség. Az artritisz különböző formáiban a leggyakoribb krónikus és súlyos gyulladásos betegségek egyike. A traumatikus sérülés és fertőzés szintén gyulladással jár, kezelésére gyakran gyulladásgátló szereket használnak. A leggyakrabban használt gyulladásgátló szerek alkalmazását korlátozza a szerek toxicitása és káros mellékhatása. A mellékhatások közül megemlítjük a gyomorirritációt és más hatásokat, például a vesejtekben és a központi idegrendszerben fellépő változásokat. A mellékvese-szteroidok gyomorirritációt és a normális mellékvese-működés megszüntetését eredményezik.

A találmány célja az volt, hogy új gyulladásgátló vegyületeket találjunk, amelyek hatásos gyulladásgátlók, ugyanakkor minimális mellékhatást okoznak, és ezért jobban alkalmazhatók az artritisz kezelésére, mint a jelenleg hozzáférhető gyógyszerek.

A találmány szerint előállított vegyületek gyulladásgátló tulajdonságuk mellett fájdalomcsillapító hatást is mutattak. Ez a tulajdonság is kívánatos az artritisz vagy más rokon betegség kezelésénél és a vegyületek csak fájdalomcsillapításra is alkalmazhatók.

A találmány szerint tehát új, (I) általános képletű vegyületeket és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményeket állíthatunk elő.

Az (I) általános képletben

$R_1$  jelentése hidrogénatom vagy 1—2 szénatomos alkil-csoport;

$R_2$  és  $R_3$  egymástól függetlenül 3-piridil- vagy (1) általános képletű csoport — ahol

X jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, 1—2 szénatomos alkil-, 1—2 szénatomos alkoxi-, di-(1—2 szénatomos alkil)-amino-csoport vagy  $CH_3S$  csoport,

$R_4$  és  $R_5$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, trifluor-metil-,  $CF_2H$ - vagy  $CF_2Cl$ -csoport, azzal a megkötéssel, hogy  $R_4$  és  $R_5$  közül csak az egyik lehet hidrogénatom,

$R_6$  hidrogénatom vagy 1—2 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport,

$R_7$  jelentése hidrogénatom, vagy 1—2 szénatomos alkil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha  $R_4$  vagy  $R_5$  jelentése hidrogénatom, akkor  $R_7$ -nek is hidrogénnek kell lenni.

A találmány szerint előnyösen olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, ahol egymástól függetlenül

a)  $R_1$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; vagy

b)  $R_2$  és  $R_3$  egymástól függetlenül (1) általános képletű csoport, ahol X jelentése bróm-, klór- vagy fluoratom, metoxicsoport vagy  $(CH_3)_2N$ -csoport; vagy

c)  $R_4$  és  $R_5$  jelentése trifluor-metil-csoport; vagy

1)  $R_6$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; vagy

e)  $R_7$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

Még előnyösebbek azok a vegyületek, ahol

$R_1$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; és

5  $R_2$  és  $R_3$  egymástól függetlenül (1) általános képletű csoport — ahol X jelentése bróm-, klór- vagy fluoratom, metoxi- vagy dimetil-amino-csoport; és

$R_4$  és  $R_5$  jelentése trifluor-metil-csoport; és

$R_6$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; és

10  $R_7$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

Különösen előnyösek a következő vegyületek:

a) 4,5-bisz-(4-fluor-fenil)- $\alpha,\alpha$ -di-(trifluor-metil)-1 H-pirrol-2-metán-amin;

15 b) 4,5-bisz-(4-fluor-fenil)-N-metil- $\alpha,\alpha$ -di-(trifluor-metil)-1 H-pirrol-2-metán-amin és

c) 4,5-bisz-(4-fluor-fenil)-N,1-dimetil- $\alpha,\alpha$ -di-(trifluor-metil)-1 H-pirrol-2-metán-amin.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket 2,3-diaril-pirrolokból állíthatjuk elő. A 2,3-diaril-pirrolokat szubsztituált  $\alpha$ -amino-dezoxi-benzoinokból kiindulva állítjuk elő, melyeket acetilén-diészterrel reagáltatunk, majd hidrolizálunk és decarboxilezünk J. Szmuškovicz és tsai J. Med. Chem., 9, 527 (1966) és a 3 462 451 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban közölt módszerrel, ahol a 2,3-bisz-(4-metoxi-fenil)-pirrol szintézisét írják le (1. reakcióvázlat).

A 2,3-diaril-pirrolok előállításának másik módja a T. Severin és H. Poehlmann, Chem. Ber., 110, 491 (1977) szerinti eljárás, amely a monoaril-pirrolok előállítását írja le. Az eljárás során szubsztituált dezoxi-benzoinokból indulunk ki és a kívánt 2,3-diaril-pirrolokat kapjuk a 2. reakcióvázlat szerint.

A 2,3-diaril-4-alkil-pirrolokat több módon is előállíthatjuk. Először a 4,5-diaril-pirrol-3-karboxilát-észtereket például A. M. van Leusen és társai, Tet. Letters, 5337 (1972) módszere szerint állítjuk elő és a vegyületeket litium-alumínium-hidriddel R. L. Hinman és S. Theodoropoulos, J. Org. Chem., 28, 3052 (1963) általános módszere szerint 2,3-diaril-4-metil-pirrolokká redukáljuk (lásd 3. reakcióvázlat).

A 2,3-diaril-4-alkil-pirrolokat előállíthatjuk továbbá N. Engel és W. Steglich, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 17, 676 (1978) általános módszere szerint is N-allil-karboxamidokból (4. reakcióvázlat).

Az 1-alkil-2,3-diaril-pirrolokat a megfelelő 2,3-diaril-pirrolok erős bázissal, például nátrium-hidriddel történő kezelésével, majd alkil-halogeniddel vagy más alkilezőszerrel, például metil-jodiddal történő alkilezésével is előállíthatjuk (lásd 5. reakcióvázlat, ahol  $R_6$  jelentése alkil-, benzil- vagy szubsztituált benzilcsoport).

Az  $\alpha,\alpha$ -bisz-(polifluor-alkil)-metán-amin-csoport bevezetését a molekulába a 2,3-diaril-pirrol fluorozott keton-iminnel, például hexafluor-aceton-iminnel való reagálása kíséri. Ezt a reakciót iners oldószerben, például toluolban folytathatjuk (6. reakcióvázlat) szobahőmérséklettől az oldószer forrás hőmérsékletéig terjedő hőmérsékleten. A reakció sebességének növelésére savas katalizátorokat, például alumínium-kloridot, bór-trifluoridot, p-toluol-szulfonsavat, trifluor-ecetsavat stb. alkalmazhatunk. A reakcióidő rendszerint kevesebb, mint 1 órától 24 óráig terjedhet. A hexafluor-aceton-imin toluolos oldatát szobahőmérsékleten katalitikus mennyiségű trifluor-ecetsav vagy alumínium-klorid jelenlétében reagáltatjuk. Ha a polifluorozott keton-imin

a nitrogénatomon  $R_7$  csoporttal helyettesített (amely hidrogénatomtól eltérő), akkor a reakció során közvetlenül a megfelelően szubsztituált  $R_7$  helyén alkil-csoportot tartalmazó 4,5-diaril- $\alpha,\alpha$ -(polifluor-alkil)-1 H-pirrol-2-metán-aminot kapjuk.

Az  $R_4$  vagy  $R_5$  helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületeket az oximok redukálásával állíthatjuk elő, az oximokat pedig úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő 1-(4,5-diaril-1 H-pirrol-2-il)-polifluor-alkanont hidroxil-aminnal reagáltatjuk: 7. reakcióvázlat.

Ily módon az 1-(4,5-diaril-1 H-pirrol-2-il)-polifluor-1-alkanonokat a megfelelő 2,3-diaril-pirrolokból állíthatjuk elő, úgy hogy utóbbiakat adott esetben bázis, például N,N-dimetil-anilin jelenlétében polifluorozott ecetsav-anhidriddel reagáltatjuk. A reakciót bármely iners oldószerben lefolytathatjuk  $-78^\circ\text{C}$ -tól az oldószer forráspontjáig terjedő hőmérsékleten, előnyösen  $0^\circ\text{C}$ -on.

Az oximok előállítását úgy végezzük, hogy a polifluor-alkanont hidroxil-amin-hidroklorid és bázis, például alkálifém-acetát vagy alkoxid jelenlétében poláris oldószerben, például etanolban melegítjük.

Az oxim redukcióját katalitikus hidrogénezéssel vagy fémhidrides redukcióval végezzük. Az előnyös reakciófeltételek közé tartozik a lítium-alumíniumhidrid alkalmazása éteres oldószerben, például dietiléterben vagy tetrahydrofuranban szobahőmérsékleten.

Hasonló módszert alkalmaznak az 1-fenil-2,2,2-trifluoretil-amin-hidroklorid előállításánál [lásd: R. A. Shepard és S. E. Wentworth, *J. Org. Chem.*, 32, 3197 (1967)]: 8. reakcióvázlat.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol  $R_6$  és/vagy  $R_7$  nem egyenlő hidrogénatommal, előállíthatjuk a megfelelő  $R_6$  és/vagy  $R_7$  helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületek alkilezésével. Az alkilezés bekövetkezhet az aminocsoport vagy NH-csoportok egyikén vagy mindkettőn, a reakciófeltételektől függően. Gyakran alkilezett vegyületek elegyét kapjuk. Az alkilezést adott esetben bázis, például kálium-karbonát, piridin, trietil-amin, kálium-t-butoxid, nátrium-hidrid stb. jelenlétében végezhetjük: 9. reakcióvázlat. Alkilezőszerként például metil-jodidot vagy benzil-bromidot használhatunk.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóit úgy állíthatjuk elő, hogy az (I) általános képletű szabad bázist megfelelő savval kezeljük.

A következő példákban valamennyi rész súlyrész.

#### Példák

##### 1. előállítás

##### 2,3-Difenil-pirrol (A) módszer)

##### A) 4,5-Difenil-pirrol-2,3-dimetil-dikarboxilát

Egy két literes, háromnyakú, mechanikai keverővel és hűtővel ellátott lombikba 76,7 g (0,31 mol) dezil-amin-hidrokloridot [Pschorr és tsai, *Chem. Ber.*, 35, 2740 (1902)], 750 ml metanolt, 88 g (0,62 mol) frissen desztillált acetilén-dimetil-dikarboxilátot és 61 g (0,75 mol) vízmentes nátriumacetátot helyezünk. Az elegyet két óra hosszat visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Ezután további 44 g (0,31 mol) acetilén-dimetil-dikarboxi-

látot adunk hozzá és még két óra hosszat forraljuk. Míg a reakcióelegy még a visszafolyatási hőmérsékleten van, koncentrált sósavat csepegtetünk hozzá körülbelül 60 ml mennyiségben és pH 2-értékig. Az elegyét még egy órán át visszafolyatási hőmérsékleten melegítjük és 2 liter vízbe öntjük, amely 200 ml 10%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot tartalmaz. Keverés közben további nátrium-hidrogén-karbonátot adunk hozzá, amíg az oldat semleges nem lesz. A gumiszzerű szilárd anyag kicsapódik, ezt elkülönítjük és vízzel mossuk. Ezt a gumiszzerű anyagot körülbelül 500 ml 50%-os vizes etanollal eldörzsöljük és cserszínű, porszerű anyagot kapunk, amelyet mintegy 85%-os vizes etanollal átkristályosítunk, így módon 65,5 g (63%) fehér kristályokat kapunk; op.: 191—192  $^\circ\text{C}$  [irodalmi op.: 185—187  $^\circ\text{C}$ ; J. B. Hendrickson és tsai, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 107 (1964)].

##### B) 4,5-Difenil-pirrol-2,3-dikarbonsav

57,5 g (0,172 mol) 4,5-difenil-pirrol-2,3-dimetil-dikarboxilát 350 ml metanollal készített elegyéhez hozzáadjuk 71 g (1,78 mol) nátrium-hidroxid 350 ml vízzel készített oldatát. Az elegyet két óra hosszat visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd jeges fürdőben lehűtjük. Az oldhatatlan fehér kristályokat elkülönítjük és hideg metanollal mossuk. A termék bisz-nátriumsóját kapjuk. A még nedves szilárd anyagot 1 liter hideg vízben feloldjuk és koncentrált sósavval megsavanyítjuk. A kicsapódott terméket szűrővel gyűjtjük és körülbelül 1%-os sósavat tartalmazó vízzel mossuk, majd a levegőn szárítjuk, végül 100  $^\circ\text{C}$ -os vákuumszártószelekretyben szárítjuk, így 50 g (95%) fehér színű szilárd terméket kapunk, amely 216—218  $^\circ\text{C}$ -on a melegítés sebességétől függően bomlás közben olvad.

##### C) 2,3-Difenil-pirrol (A) módszer)

20 g (0,065 mol) 4,5-difenil-pirrol-2,3-dikarbonsav 80 ml kinolinnal készített elegyét visszafolyatós hőmérsékleten, olajos fürdőben 230  $^\circ\text{C}$ -os fürdőhőmérséklet mellett melegítjük, amíg a gázfejlődés meg nem szűnik (körülbelül fél óra). A reakcióelegyet lehűtjük és a kinolin nagy részét desztillálással eltávolítjuk (forráspont: 58  $^\circ\text{C}$  0,2 Hgmm nyomásnál). A részben kristályos maradékot 300 g Silic AR CC—7 oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként toluolt használunk. 12 g (85%) halvány rózsaszín 2,3-difenil-pirrolt kapunk, melyet etanol és víz elegyből átkristályosítva vagy szublimálással (125  $^\circ\text{C}$  és 0,2 Hgmm) tovább tisztíthatunk és így fehér szilárd terméket kapunk; op.: 132—133  $^\circ\text{C}$ . Analízis a  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}$  képlet alapján:

számított:  $\text{C}\% = 87,64$ ;  $\text{H}\% = 5,98$ ;  $\text{N}\% = 6,39$ ;  
talált:  $\text{C}\% = 87,99$ ;  $\text{H}\% = 5,86$ ;  $\text{N}\% = 6,50$ .

##### 2. előállítás

##### 2,3-Difenil-pirrol (B) módszer)

A) A glioxál-mono-(dimetil-hidrazont) T. Severin és H. Poehlmann, *Chem. Ber.*, 110, 491 (1977) szerint kapjuk és 36,1 g (80%) halványsárga folyadékot állítunk elő, amely 109  $^\circ\text{C}$ -on forr (22 Hgmm); irodalmi forráspont 90  $^\circ\text{C}$  (16 Hgmm).

B) 4-Dimetil-hidrazono-1,2-difenil-2-buten-1-on

19,6 g (0,1 mol) dezoxi-benzoin és 10 g (0,1 mol) glioxál-mono-(dimetil-hidrazon) 100 ml etanollal készített elegyéhez hozzácsepegtetünk 2,3 g (0,1 mol) fémnátrium 100 ml etanolban történő feloldásával kapott nátrium-etoxid-oldatot. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt fél óra hosszat forraljuk. Vékonyrétegekromatográfias módszerrel toluol és etilacetát 90 : 10 arányú elegyét használva kismennyiségű kiindulási dezoxi-benzoint mutatunk ki, így 2 g (0,02 mol) további glioxál-mono-(dimetil-hidrazont) adunk hozzá. A melegítést még 2 óra hosszat folytatjuk, ekkor a vékonyrétegekromatográfiasan már nem mutatható ki kiindulási anyag és két tiszta, közeli, sárga termékfoltot kapunk (izomerek). Az elegyet egy liter jeges vízbe öntjük, majd metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves extraktumokat szárítjuk és rotációs bepárlón koncentrálnak. 28,7 g (100%) sárga olajat kapunk. Az NMR a két fő  $-N(CH_3)_2$  tartalmú anyagot, azaz a termék-izomereket mutatja ki. A nyers olajat izopropanolból kristályosítjuk és így a termék egy tiszta izomerjét kapjuk 13,4 g mennyiségben (48%) halvány-sárga kristályok formájában, op. : 131—132 C°.

Analízis a  $C_{18}H_{18}N_2O$  képlet alapján:  
számított: C%=77,67; H%=6,52; N%=10,06;  
talált: C%=77,44; H%=6,46; N%=10,17.

C) 2,3-Difenil-pirrol (B) módszer

3,1 g (0,011 mol) 4-dimetil-hidrazono-1,2-difenil-2-buten-1-ont, 11,2 g (0,064 mol) nátrium-hidroszulfít 75 ml etanollal készített elegyét és 37,5 ml vizet 3 órán át forralunk visszafolyató hűtő alatt. Az elegyet lehűtjük és 300 ml jeges vízbe öntjük. A fehér kristályos terméket elkülönítjük, vízzel mossuk, levegőn szárítjuk és így 1,9 g (79%) terméket kapunk, amely 130—131 C°-on olvad és azonos az A) módszerrel dekarboxilezés útján kapott termékkel.

3. előállítás

2,3-Difenil-4-metil-pirrol

A) A 4,5-difenil-pirrol-3-etil-karboxilátot hasonló módszerrel állítottuk elő, mint ahogy a metilészter előállítását leírták A. M. van Leusen és tsai., Tet. Letters, 5337 (1972) irodalmi helyen. Az etilésztert fehér anyag formájában kapjuk, amely 207—208,5 C°-on olvad metil-ciklohexán és toluol elegyéből történő átkristályosítás után.

Analízis a  $C_{19}H_{17}NO_2$  képlet alapján:  
számított: C%=78,33; H%=5,88; N%=4,81;  
talált: C%=77,92; H%=5,87; N%=4,60;  
77,90; 5,88; 4,62.

B) 2,3-Difenil-4-metil-pirrol

0,76 g (20 mmol) lítium-alumínium-hidrid 25 ml tetrahydrofuránnal készített kevert szuszpenziójához hozzácsepegtetjük 0,58 g (2 mmol) 4,5-difenil-pirrol-3-etil-karboxilát 5 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. Az elegyet éjjel visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Hűtés után 0,8 ml vizet, 2,4 ml 15%-os nátrium-hidroxid-olda-

tot és 0,8 ml vizet csepegtetünk hozzá. A szilárd anyagokat szűrővel eltávolítjuk és a szűrletet rotációs bepárlással koncentrálnak. A kristályos maradékot kromatográfiasan 50 g kovasavon (CC—F) tisztítjuk, eluálószerként hexán és toluol 90 : 10 arányú elegyét használjuk. 0,25 g terméket kapunk, op. : 163—164 C°.

Analízis a  $C_{17}H_{15}N$  képlet alapján:  
számított: C%=87,51; H%=6,48; N%=6,00;  
talált: C%=87,77; H%=6,60; N%=5,89.

4. előállítás

2,3-Bisz-(4-fluor-fenil)-4-metil-1 H-pirrol

A) 3-(4-Fluor-fenil)-2-metil-2-propén-1-al

124 g (1 mol) 4-fluor-benzaldehid és 8 g (0,143 mol) kálium-hidroxid 500 ml etanollal készített oldatához szobahőmérsékleten 52,2 g (0,9 mol) propionaldehid 100 ml etanollal készített oldatát csepegtetjük. Fél óra hosszat keverjük az elegyet, majd ecetsavval megsavanyítjuk és rotációs bepárlással koncentrálnak. A maradékot metilén-klorid és víz között megosztjuk. A vizes réteget további metilén-klorid hozzáadásával háromszor extraháljuk. Az összeöntött szerves rétegeket szárítjuk és koncentrálnak. 25 cm-es vákuumköpenyes oszlopon keresztül desztilláljuk és így 113,5 g (77%) halványsárga, alacsony olvadáspontú kristályos terméket kapunk; forráspont: 70—72 C° (0,4—0,7 Hgmm).

Analízis a  $C_{10}H_9FO$  képlet alapján:  
számított: C%=73,16; H%=5,53;  
talált: C%=72,89; H%=5,66;  
72,72; 5,46.

B) 3-(4-Fluor-fenil)-2-metil-2-propén-1-ol

113 g (0,69 mol) 3-(4-fluor-fenil)-2-metil-2-propén-1-al 800 ml etanollal készített oldatához 10 C°-on hozzáadunk részletekben 13,1 g (0,345 mol) nátrium-bórhidridet. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük. Az elegyet jeges fürdőben lehűtjük, ezalatt 350 ml 1 n sósavat csepegtetünk hozzá, hogy az oldat végső pH értéke 7 körül legyen. Az elegyet 500 ml vízzel hígítjuk és háromszor extraháljuk metilén-kloriddal. A szerves extraktumokat szárítjuk, koncentrálnak és a maradékot desztillálva 56,1 g (49%) színtelen folyadékot kapunk; forráspont: 68—70 C° (0,15 Hgmm).

Analízis a  $C_{10}H_{11}FO$  képlet alapján:  
számított: C%=72,27; H%=6,67;  
talált: C%=72,30; H%=6,61;  
72,38; 6,62.

C) 1-Klór-3-(4-fluor-fenil)-2-metil-2-propén

53,6 g (0,32 mol) 3-(4-fluor-fenil)-2-metil-2-propén-1-ol 100 ml metilén-kloriddal készített oldatához hozzácsepegtetjük 57,1 g (0,48 mol) tionil-klorid 100 ml metilén-kloriddal készített oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten két óra hosszat keverjük, majd rotációs bepárlással koncentrálnak. A termék szerkezetét NMR-spektrográfias módszerrel igazoltuk, majd a nyersterméket ammóniával reagáltattuk.

## D) 3-(4-fluor-fenil)-2-metil-2-propén-1-amin

59,1 g (0,32 mol) 1-klór-3-(4-fluor-fenil)-2-metil-2-propén és 500 ml etanol elegyét egy nyomásálló edénybe helyezzük. Az edényt hidegen evakuáljuk és 100 g ammóniát adunk hozzá. Az elegyet 95 °C-on három óra hosszat rázás közben melegítjük, az edényt lehűtjük, szellőztetjük és a tartalmát etanollal öblítjük. Az elegyet rotációs bepárlással koncentrálnak. A maradékot másfél liter vízzel hígítjuk és koncentrált sósavval megsavanyítjuk. Az elegyet leszűrve eltávolítjuk az oldhatatlan szilárd anyagot (a feloldatlan amin-hidrokloridot). A vizes szűrletet éterral extraháljuk és így a nem-bázikus szennyeződésekeltávolítjuk. A vizes réteget összeöntjük az oldhatatlan szilárd anyaggal és 5%-os nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. Ezt ezután éterral extraháljuk és az éteres extraktumokat szárítjuk és sűrítjük. A maradékot desztillálva 22,8 g (43%) színtelen folyadékot kapunk; forráspont: 57 °C (0,2 Hgmm).

Analízis a  $C_{10}H_{12}FN$  képlet alapján:  
számított: C%=72,70; H%=7,32; N%=8,48;  
talált: C%=72,67; H%=7,48; N%=8,31.  
72,59; 7,53;

## E) 4-Fluor-N-[3-(4-fluor-fenil)-2-metil-2-propenil]-benzamid

19,8 g (0,12 mol) 3-(4-fluor-fenil)-2-metil-2-propén-1-amin és 30,2 g (0,36 mol) nátrium-hidrogénkarbonát 500 ml vízzel készített intenzíven kevert elegyéhez 5 °C-on hozzásepegtetünk 22,2 g (0,14 mol) 4-fluor-benzoil-kloridot. Az elegyet további három óra hosszat keverjük 5 °C-on, majd egész éjjel szobahőmérsékleten. A kapott szilárd fehér anyagot elkülönítjük, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel, végül hexánnal mossuk, levegőn szárítjuk és 33,4 (97%) cím szerinti terméket kapunk; op.: 107–109 °C.

Analízis a  $C_{17}H_{15}F_2NO$  képlet alapján:  
számított: C%=71,07; H%=5,26; N%=4,88;  
talált: C%=70,85; H%=5,48; N%=4,70.

## F) 2,3-Bisz-(4-fluor-fenil)-4-metil-1 H-pirrol

N. Engel és W. Steglich, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 17, 676 (1978) módszere szerint 28,7 g (0,1 mol) 4-fluor-N-[3-(4-fluor-fenil)-2-metil-2-propenil]-benzamid

100 ml toluollal készített, 1 ml dimetil-formamidot tartalmazó szuszpenziójához szobahőmérsékleten, nitrogénáramban keverés közben, szárazjég kondenzáló közbeiktatásával hozzásepegtetjük 39,6 g (28,3 ml, 0,4 mol) foszgén 100 ml toluollal készített oldatát. Az elegyet enyhén felmelegítjük, majd rotációs bepárlással koncentrálnak. Sárga olajat kapunk, melyet 100 ml vízmentes tetrahidrofuránban feloldunk (a kismennyiségű feloldatlan szilárd anyagot az oldat dekantálásával távolítjuk el) és az oldatot hozzásepegtetjük 15 °C-os, hideg, 33,5 g (0,3 mol) kálium-t-butoxid 150 ml dimetil-szulfidos oldatához. A sötét bíborszínű oldatot körülbelül 20 °C-on egy óra hosszat keverjük, majd egy liter jeges vízbe öntjük. Az elegyet éterral extraháljuk és az éteres rétegeket vízzel mossuk. Az éteres réteget szárítjuk, koncentrálnak és a maradékot 900 g szilikagél oszlopon kromatografáljuk. 10–40% toluolt tartalmazó hexánnal eluálunk és metil-ciklohexánból történő átkristályosítás után a kapott fehér termék súlya 10,8 g (40%); op.: 126–127 °C.

Analízis a  $C_{17}H_{13}F_2N$  képlet alapján:  
számított: C%=75,82; H%=4,87; N%=5,20;  
talált: C%=75,87; H%=4,85; N%=5,13.

## 5. előállítás

## 2,3-Bisz-(4-fluor-fenil)-1-metil-1 H-pirrol

1,5 g (0,038 mol) 60%-os nátrium-hidrid diszperzió és 100 ml dimetil-szulfid elegyéhez hozzásepegtetjük 5,1 g (0,02 mol) 2,3-bisz-(4-fluor-fenil)-1 H-pirrol 25 ml dimetil-szulfoxiddal készített oldatát. Az elegyet egy óra hosszat kevertetjük szobahőmérsékleten, majd 5,6 g (0,04 mol) metil-jodidot csepegtetünk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten éjjel keverjük, majd vízbe öntjük és éterral extraháljuk. Az éteres extraktumokat vízzel háromszor mossuk, majd szárítjuk és koncentrálnak. A nyers szilárd terméket hexánból átkristályosítva 4,3 g terméket kapunk; op.: 129–129,5 °C.

Analízis a  $C_{17}H_{13}F_2N$  képlet alapján:  
számított: C%=75,82; H%=4,87; N%=5,20;  
talált: C%=75,89; H%=4,98; N%=5,18;  
75,78; 4,97; 5,10.

További előállított 2,3-diaril-pirrolokat az I. táblázatban sorolunk fel.

I. táblázat  
2,3-Diaril-pirrolok (II) általános képletű vegyületek

Előáll. példa	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>6</sub>	Op. °C	Termelés %
6.	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	124–127	70
7.	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	119,5–120,5	80
8.	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,4-diClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	H	112–113	28
9.	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	129–130	69
10.	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-piridil	H	H	190–192	23
11.	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	olaj	64
12.	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	128–129	83
13.	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	200–201	47
14.	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-piridil	H	H	173–174	17
15.	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> SC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	164–165	71
16.	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	268–270	48
17.	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	118–119	35

## 1. példa

4,5-Bisz-(4-fluor-fenil)- $\alpha,\alpha$ -bisz-(trifluor-metil)-1 H-pirrol-2-metán-amin

3,85 g (0,015 mol) 2,3-bisz-(4-fluor-fenil)-1 H-pirrol és 3,0 g (0,018 mol) hexafluor-izopropilidén-imin 75 ml toluollal készített elegyét szobahőmérsékleten szárazjég kondenzáló alatt 1 óra hosszat keverjük, majd visszafolyató hűtő alatt 1 órán át forraljuk. Mivel a vékonyrétegkromatográfias analízis kismértékű reakcióról tanúskodik, 0,1 g alumínium-kloridot adunk a lehűtött reakcióelegyhez. Az elegyet éjjel keverjük szobahőmérsékleten. További 1 g (0,006 mol) hexafluor-izopropilidén-imit adunk hozzá 1 ml hideg toluolban és 2 órán át szobahőmérsékleten tartjuk az elegyet, majd 0,1 g további alumínium-kloridot adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük, majd rotációs bepárlóval koncentrálnak. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk és toluol és hexán elegyével eluáljuk. Hexánból történő átkristályosítás után 4,6 g terméket kapunk; op.: 88—89 C°.

Analízis a  $C_{15}H_{12}F_8N_2$  képlet alapján:  
számított: C% = 54,30; H% = 2,88; N% = 6,67;  
talált: C% = 54,25; H% = 2,86; N% = 6,51.

## 2. példa

4,5-bisz-(4-fluor-fenil)- $\alpha$ -(trifluor-metil)-1 H-pirrol-2-metán-amin

## A) 1-[4,5-bisz-(4-fluor-fenil)-1 H-pirrol-2-il]-2,2,2-trifluor-etanon

2,5 g (0,012 mol) trifluor-ecetsav-anhidrid 30 ml éterrel 0 C°-on készített oldatához hozzácepegtetjük 2,6 g (0,01 mol) 2,3-bisz-(4-fluor-fenil)-1 H-pirrol és 1,5 g (0,012 mol) N,N-dimetil-anilin 20 ml éterrel készített oldatát. A reakcióelegyet 0 C°-on másfél óra hosszat keverjük, majd további éterrel hígítjuk és egymást követően vízzel 1 n sósavval, majd ismét vízzel mossuk. A szerves réteget megszáritjuk, koncentrálnak és a maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk. Toluollal eluálunk, így 2,7 g fehér terméket kapunk; op.: 211—212 C° metil-ciklohexán és toluol elegyéből átkristályosítva).

Analízis a  $C_{18}H_{10}F_5NO$  képlet alapján:  
számított: C% = 61,55; H% = 2,87; N% = 3,99;  
talált: C% = 61,65; H% = 3,13; N% = 3,52.

## B) 1-[4,5-bisz-(4-fluor-fenil)-1 H-pirrol-2-il]-2,2,2-trifluor-etanon, oxim

0,42 g (6 mmol) hidroxil-amin-hidroklorid, 0,3 g (6 mmol) nátrium-metoxid és 1,05 g (3 mmol), az A) rész termékének 50 ml etanollal készített elegyét visszafolyató hűtő alatt egész éjjel forraljuk. 0,42 g hidroxil-aminból és 0,3 g nátrium-metoxidból készített további hidroxil-amin adunk hozzá és még 3 napig melegítjük. További hidroxil-amin hozzáadása után a melegítést egész éjjel folytatjuk, ezt a műveletet megismételjük, majd a reakcióelegyet vízbe öntjük és a fehér szilárd csapadékot elkülönítjük és vízzel mossuk. Szilikagél oszlopon kromatografáljuk és 75—100% toluol és 25—0% hexánt tartalmazó oldószerrel eluálunk. 0,5 g oximot kapunk fehér szilárd anyag formájában; op.: 215—216 C° (metil-ciklohexán és toluol elegyéből történő átkristályosítás után).

Analízis a  $C_{18}H_{11}F_5N_2O$  képlet alapján:  
számított: C% = 59,02; H% = 3,03; N% = 7,65;  
talált: C% = 59,00; H% = 3,06; N% = 7,65;  
59,07; 3,13; 7,62.

C) 4,5-bisz-(4-fluor-fenil)- $\alpha$ -(trifluor-metil)-1 H-pirrol-2-metán-amin

0,8 g (0,02 mol) lítium-alumínium-hidrid 50 ml éterrel készített kevert elegyéhez hozzácepegtetjük 3,7 g, a B) rész szerint előállított oxim 50 ml éterrel képezett oldatát. A reakcióelegyet éjjel szobahőmérsékleten keverjük, majd visszafolyató hűtő alatt forraljuk egy éjszakán át. 50 ml vízmentes tetrahydrofuránt adunk hozzá és visszafolyató hűtő alatt további két napig forraljuk. 8 g nátrium-hidroxid 15 ml vízzel készített oldatát csepegtetünk hozzá, majd az elegyet még több vízzel és éterrel hígítjuk. A szerves réteget 1 n sósav hozzáadása után elkülönítjük, hogy az emulziót csökkentsük. A vízes réteget még éterrel és metilén-kloriddal extraháljuk. Az összeöntött szerves rétegeket szárítjuk és koncentrálnak. A nyerterméket szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk. Eluálószerként toluol és etilacetát 90 : 10 arányú elegyét használjuk. 1,1 g tiszta terméket kapunk olaj formájában, melyet vékonyrétegkromatográfiasan, IR-színképelemzéssel, H—és F—NMR-rel és tömegspektrummal jellemezünk.

Tömegspektrum a  $C_{18}H_{13}F_5N_2$  képlet alapján:  
számított: 352;  
talált: 352.

A fenti módszerrel előállított további 4,5-diaril- $\alpha,\alpha$ -di-(polifluor-alkil)-1 H-pirrol-2-metán-aminokat tartalmazza a II. táblázat.

II. táblázat  
(I) általános képletű vegyületek

Példa-szám	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	Op. C°	Termelés (%)
3.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	129—130	75
4.	H	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	120—120,5	37
5.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	129—130	73
6.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	125—126	77
7.	H	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	143—144	71
8.	CH <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	154—155	83

II. táblázat (folytatás)

Példa-szám	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	Op. C°	Termelés (%)
9.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	155—156	87
10.	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	119—119,5	82
11.	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	124—125	90
12.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-piridil	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	249—250	16
13.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	111—111,5	25
14.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	110—111	62
15.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	94—95	5
16.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>2</sub> H	H	H	98—100*	2

\* A 16. példa szerinti vegyület ~60—70% tiszta.

A fenti eljárás szerint az alábbi 4,5-diaril- $\alpha$ -(poli-fluoralkil)-1 H-pirrol-2-metán-aminokat állíthatjuk elő.

III. táblázat  
(I) általános képletű vegyületek

Példa-szám	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>
17.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>2</sub> Cl	CF <sub>2</sub> Cl	H	H
18.	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H
19.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
20.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>
21.	H	3-F, 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H
22.	CH <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
26.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
29.	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H
30.	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H
31.	H	4-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H

## Dózisformák

A találmány szerinti artritisz ellenes szereket artritisz 40 kezelésére bármelyik módszerrel adagolhatjuk, amely elősegíti, hogy a hatóanyag érintkezzen az emlős testén levő hatásponttal. Bármilyen szokásos módon adagolhatók vagy mint önálló gyógyszerek, vagy más gyógyszerrel kombinálva. A vegyületeket gyógyászati hordozóval készíthetjük ki, melyeket az adagolás módja és a standard gyógyászati gyakorlat szerint választunk ki.

Az adagolt dózis természetesen sok ismert tényezőtől függ, ilyenek a hatóanyag farmakodinamikai jellemzői, az adagolás módja és útja, a beteg kora, egészségi állapota, súlya, a szimptomák természete és mértéke, az egyidejű kezelésmód, a kezelés gyakorisága és a kívánt hatás. A hatóanyag napi dózisa rendszerint 0,01—40 mg/testsúlykg-ig változik. Rendszerint 0,05—20, előnyösen 0,1—4 mg/testsúlykg a napi dózis, amelyet osztott dózisokban 2—4-szer egy nap vagy nyújtott hatású formában alkalmazunk, hogy a kívánt eredményt elérjük.

A belső adagolásra alkalmas dózisformák körülbelül 1 mg—500 mg hatóanyagot tartalmaznak egységenként. 60 Ezekben a gyógyszerkészítményekben a hatóanyag rendszerint 0,5—95 súlyszázalék mennyiségben van jelen a készítmény összsúlyához viszonyítva.

A hatóanyagot orálisan szilárd dózisformákban, például kapszulában, tablettában és porokban, vagy folyé-

kony dózisformákban, például elixírek, szirup és szuszpenzió formájában adagolhatjuk, de adagolhatjuk parenterálisan is, steril folyékony dózisformákban.

A zselatinkapszulák a hatóanyagot és porított hordozókat, például laktózt, szacharózt, mannitot, keményítőt, cellulóz-származékokat, magnézium-sztearátot, sztearinsavat stb. tartalmaznak. A préselt tabletták előállítására céljából hasonló hígítókat alkalmazhatunk. A tablettákat és a kapszulákat előállíthatjuk nyújtott hatású termékek formájában is, ezzel biztosítjuk hosszú órákra a folyamatos gyógyszerfelszívódást.

A tablettákat bevonhatjuk cukorral vagy filmmel, ezzel a kellemetlen ízt megakadályozhatjuk vagy védhetjük a tablettát az atmoszférától vagy a bélrendszerben történő szelektív szétválasztás és biztosítására enteroszolvens bevonattal láthatjuk el a tablettákat.

Orális adagolásra alkalmazhatunk folyékony dózisformákat, amelyek színező és ízesítő szereket tartalmaznak és ezzel a páciens számára kellemesebbé válnak.

Általában vizet, olajat, fiziológiai sóoldatot, vizes dextrózt (glükózt) és hasonló cukor-oldatokat, glikolokat, például propilén-glikolt vagy polietilén-glikolokat használhatunk a parenterális oldatok hordozóiként. A parenterális adagolásra alkalmas oldatok előnyösen vízdoldható só formájában tartalmazzák a hatóanyagot és ezenfelül tartalmazzák stabilizálószereket, szükség esetén pufferanyagokat. Antioxidálószereket, például nátrium-hidrogén-szulfidot, nátrium-szulfidot vagy asz-



korbinsavat alkalmazhatunk, melyek önmagukban vagy egymással kombinálva stabilizálószerként hatnak. Használhatunk továbbá citromsavat és sóit, valamint nátrium EDTA-t is. A parenterális oldatok tartalmazhatnak még tartósítószerrel, például benzalkonium-kloridot, metil- vagy propil-parabént és klórbutanolt.

A gyógyászati hordozók leírását megtalálhatjuk a Remington's Pharmaceutical Sciences (E. W. Martin) című könyvben.

A találmány szerint előállított vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítását az alábbiakban példával szemléltetjük.

#### Kapszula

Nagyszámú egységkapszulát állítunk elő, oly módon, hogy kétrészes keményszelatin kapszulákat megtöltünk 50—50 mg porított hatóanyaggal, 175—175 mg laktózzal, 24—24 mg talkummal és 6—6 mg magnézium-sztearáttal.

A hatóanyag szójababolajjal készített elegyét állítjuk elő és kényszerlökethű szivattyúval szelatinba oltjuk be és így 50 mg hatóanyagot tartalmazó lágyzelatin kapszulákat képezünk. A kapszulákat petroléterrel mossuk és szárítjuk.

#### Tabletta

A tablettákat szokott módon állítjuk elő, a dózisegység 50 mg hatóanyagot, 0,2 mg kolloid szilícium-dioxidot, 5 mg magnézium-sztearátot, 275 mg mikrokristályos cellulózt, 11 mg kukoricakeményítőt és 98,8 mg laktózt tartalmaz. Az ehetőség fokozására és a felszívódás késleltetésére megfelelő bevonatokkal látjuk el a tablettákat.

#### Injekció

Injekciós adagolásra alkalmas parenterális készítményt állítunk elő oly módon, hogy 1,5 súlyszázalék hatóanyagot 10 térfogatszázalékos propilén-glikol és víz elegyével keverünk el. Az oldatot ismert módon sterilizáljuk.

#### Szuszpenzió

Orális adagolásra alkalmas vizes szuszpenziót állítunk elő oly módon, hogy a készítmény 5 ml-e 10 mg finoman eloszlatott hatóanyagot, 200 mg nátrium-karboximetil-cellulózt, 5 mg nátrium-benzoátot, 1 g szorbitol oldatot (USP) és 0,025 ml vanilint tartalmaz.

#### Injekció

Injekciós készítmény adagolására alkalmas parenterális készítményt előállíthatunk oly módon, hogy 1 súlyszázalék hatóanyagot összekeverünk injekcióhoz alkalmas USP XV nátrium-kloriddal és ismert módon sterilizáljuk az oldatot.

$$\frac{\text{arthritiszes kontroll} \quad \text{arthritiszes kezelés utáni}}{\text{átlag lábtérfogat (ml)} \quad \text{átlag lábtérfogat (ml)}} \\ \frac{\text{arthritiszes kontroll} \quad \text{nem arthritiszes kontroll}}{\text{átlag lábtérfogat (ml)} \quad \text{átlag lábtérfogat (ml)}}$$

#### A készítmény felhasználása

A találmány szerint előállított vegyületek gyulladásgátló hatásának kimutatásához és összevetéséhez egy standard artritisz modellt alkalmaztunk, amely a humán gyógyhatásra jellemző adatokat szolgáltat. A modellt az adjuvánssal indukált artritisz teszt patkányon. Federation Proceedings, 32. kötet, 2. sz., 1973, „Models Used for the Study and Therapy of Rheumatoid Arthritis” — Symposium of the American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics — states „The rat polyarthritis produced by intradermal injection of a suspension of Mycobacterium tuberculosis in mineral oil (adjuvant) has been used extensively for the screening of drugs of potential use in rheumatoid arthritis.”

A találmány szerint előállított vegyületek hatásosnak bizonyultak patkányon az adjuváns által indukált artritisz tesztben, amely ismert jó modellt a humán reumatoid artritiszre.

#### Módszerek

##### Adjuváns indukálta artritisz patkányon

175—220 g testsúlyú Lewis (Wistar) hímpatkányokat (Charles River Breeding Laboratories, Wilmington, Mass.) szubkután beoltottunk 0,1 ml adjuvánssal a jobb hátsó láb talpi részébe. Az adjuvánt könnyű ásványi olajban levő Mycobacterium butyricum (Difco ± 0640) üvegyöngyökkel történő őrlésével, hővel való elpusztításával és liofilizálásával állítottuk elő (Fisher Scientific Co. ± 0—119 paraffinolaj — Saybolt viszkozitás 125/135) 5 mg/ml. Hús nem arthritiszes kontroll patkányt beoltottunk ásványolajjal. Miközben 10 óra világos — 10 óra sötét ciklusban tartjuk az állatokat, az állatok vizet és Wayne Lab-Blox-ot kaptak ad libitum.

A patkányokat 14 napig tartjuk és hagyjuk kifejledni a poliartritiszt. Az egyes patkányok nem beoltott bal hátsó lábának térfogatát Ugo Basile Volume Differential Meter, 7101 modellel mértük. Azokat a patkányokat, amelyeket beoltottunk adjuvánssal, de nem mutatták az artritisz jeleit elkülönítettük, és az arthritiszes patkányokat beosztottuk egyenlő standard deviációjú egyforma átlag lábtérfogatú, 10 patkányból álló csoportokba. A nem arthritiszes (olajjal beoltott) kontroll patkányokat két, 10 patkányból álló csoportba osztottuk be.

A tesztvegyületek szuszpenzióját üvegyöngyökkel való őrléssel adagoltuk (gumival bedugaszolt szűrő üvegeket 4 mm-es üvegyöngyökkel töltöttünk meg) 4—5 óráig vizes 1% polivinil alkoholt, 5% gumiarábigumot és 0,5% metilparaffint tartalmazó elegyben.

A tesztvegyületeket orálisan gyomorszondán át naponta egyszer hét napig, a 14-től a 20. napig adagoljuk. A nem arthritiszes, olajjal befecskendezett két patkánycsoport és a két arthritiszes kontroll patkánycsoport csak hét napig kapta a tesztvegyület hordozójaként alkalmazott folyadékot. A nem beoltott bal hátsó lábtérfogatot 20 órával az utolsó dózis után, a 21. napon mértük.

A kontroll átlag lábtérfogat százalékos csökkenését az alábbi képlet alapján számoltuk ki:

$$\times 100 = \text{kontroll átlag lábtérfogat csökkenése } \%$$

A százalékos csökkenés dózis-reakció regresszió vonalait szem-logaritmusos papíron ábráztuk és a kontroll lábtérfogathoz viszonyított csökkenéshez tartozó ED<sub>50</sub>%-ot megfigyeléssel becsültük meg.

#### Fenilkinon vonaglasi teszt

A Siegmund és tsai által a Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729 (1957) leírt fenilkinon vonaglasi tesztet némi módosításokkal alkalmaztuk. A teszt-vegyületet 1%-os metil-cellulózban szuszpendálva orálisan adagoltuk

17—21 órán át éheztetett nőtény fehéregereknek, kétszeresen vak vizsgálatot végezve, tesztenként 5—20 állatnak. 24 perccel később vizes (0,01%-os fenil-p-benzonkinon) fenilkinont fecskendeztünk be intraperitoneálisan, egerenként 0,20 ml mennyiségben. A teszt-vegyület orális adagolása után 30 perccel kezdődően az egereket 10 percig megfigyeltük a jellegzetes kinyúlási és vonaglasi szindrómák szempontjából, melyek jelzik a fenilkinonnal kiváltott fájdalmat. A hatásos fájdalomcsillapító dózist az egerek 50%-ára (ED<sub>50</sub>) Thompson W. R., Bact. Rev., 11, 115—145 (1947) mozgó átlagos módszerével számítottuk ki.

#### Eredmények

IV. táblázat  
Artritiszellenes és fájdalomcsillapító hatás  
(I) általános képletű vegyületek

Példaszám	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>
1.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H
2.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H
3.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
4.	H	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H
5.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
6.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H
7.	H	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H
8.	CH <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H
9.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H
10.	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H
11.	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H
12.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-piridil	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H
13.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
14.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
15.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>2</sub> Cl	H	H
16.	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> SC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H

#### IV. táblázat folytatása

Példaszám	Adjuvánssal indukált artritisz elleni hatás ED <sub>50</sub> (mg/kg)	Analgetikus-hatás (fenilkinon vonaglasi próbával meghatározva) ED <sub>50</sub> (mg/kg)
1.	0,45	27
2.	> 25 (29%)	—
3.	2,6	> 108
4.	3,3	45
5.	0,8	> 108
6.	3,4	> 108
7.	> 9 (45%)	> 108
8.	0,77	> 108
9.	4,9	> 108
10.	4,4	> 108
11.	20	> 108
12.	12,5	> 108
13.	> 25 (24%)	> 108
14.	1,0	> 108
15.	0,7	—
16.	14,5	> 108

— nem vizsgáltuk

#### 33. példa

4-(4-fluorfenil)-5-(4-metiltiofenil)- $\alpha,\alpha$ -bisz-(trifluor-metil)-1H-pirrol-2-metánamin

5,7 g (0,02 mol) 3-(4-fluorfenil)-2-(4-metil-tiofenil)-1H-pirrol, 3,3 g (0,022 mol) hexafluor-izopropilidénimin és 0,5 g alumínium-klorid 220 ml toluóllal készített elegyét szobahőmérsékleten szárazjeges hűtés közben keverjük egész éjjel. Az elegyet etilacetáttal hígítjuk és vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal mossuk. A szerves fázist szárítjuk és rotációs bepárlóval koncentrálnak. A nyers maradékot szilikagélen kromatográfiával tisztítjuk, toluóllal eluáljuk és 5,5 g terméket kapunk. 55 Metilciklohexánból átkristályosítva 4,9 g tiszta terméket kapunk fehér szilárd anyag formájában, op. 166—168 °C.  
IR: 3315, 1515, 1250, 1220, 1200, 1145, 1020, 950, 840, 720 cm<sup>-1</sup>.

60 Tömegspektrum a C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>S képletre: számított: 448, talált: 448.

Analízis a fenti képletre:

65 számított: C 53,58%; H 3,37%; N 6,24%;  
talált: C 53,50%; H 3,30%; N 6,00%.

## Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek — ahol  $R_1$  jelentése hidrogénatom vagy 1—2 szénatomos alkil-csoport;

$R_2$  és  $R_3$  jelentése egymástól függetlenül 3-piridil- vagy (I) általános képletű csoport — ahol

X jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, 1—2 szénatomos alkil-, 1—2 szénatomos alkoxi-, di-(1—2 szénatomos alkil)-amino-csoport vagy  $CH_3S$ -csoport;

$R_4$  és  $R_5$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, trifluormetil-csoport,  $CF_2H$ - vagy  $CF_2Cl$ -csoport, azzal a megkötéssel, hogy  $R_4$  és  $R_5$  közül csak az egyik lehet hidrogénatom;

$R_6$  hidrogénatom, 1—2 szénatomos alkil- vagy benzil-csoport és

$R_7$  jelentése hidrogénatom vagy 1—2 szénatomos alkil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha  $R_4$  vagy  $R_5$  jelentése hidrogénatom, akkor  $R_7$  is hidrogénatom —,

azzal jellemezve, hogy

a) valamely (II) általános képletű 2,3-diaril-pirrolt — ahol  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  és  $R_6$  jelentése a fenti —  $R_4C(R_5)=NR_7$  általános képletű polifluorozott ketiminnel reagáltatunk — ahol  $R_4$ ,  $R_5$  és  $R_7$  jelentése a fenti, azzal a megkötéssel, hogy  $R_4$  és  $R_5$  hidrogéntől eltérő — adott esetben savas katalizátor jelenlétében vagy

b) az  $R_5$  és  $R_7$  helyén hidrogénatomot tartalmazó I általános képletű vegyületek — ahol a többi szubsztituens jelentése a fenti — előállítására valamely (III) általános képletű 1-(4,5-diaril-1H-pirrol-2-il)-polifluor-1-alkanon-oximot — ahol  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  és  $R_6$  jelentése a fenti és  $R_4$  jelentése hidrogénatomtól eltérő — redukálószerrel, előnyösen lítium-alumínium-hidriddel kezelünk. (Elsőbbsége: 1981. III. 4.)

2. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott — gyógyászatiilag elfogadható hordozókkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé szereljük ki. (Elsőbbsége: 1981. III. 4.)

3. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4,5-bisz-(4-fluor-fenil)- $\alpha,\alpha$ -di-(trifluor-metil)-1H-pirrol-2-metán-amint használunk. (Elsőbbsége: 1981. III. 4.)

4. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4,5-bisz-

-(4-fluorfenil)-N-metil- $\alpha,\alpha$ -di-(trifluor-metil)-1H-pirrol-2-metán-amint használunk. (Elsőbbsége: 1981. III. 4.)

5. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4,5-bisz-(4-fluorfenil)-N-1-dimetil- $\alpha,\alpha$ -di-(trifluor-metil)-1H-pirrol-2-metán-amint használunk. (Elsőbbsége: 1981. III. 4.)

6. Eljárás (I) általános képletű vegyületek — ahol

$R_1$  jelentése hidrogénatom vagy 1—2 szénatomos alkil-csoport;

$R_2$  és  $R_3$  jelentése egymástól függetlenül 3-piridil- vagy (I) általános képletű csoport — ahol

X jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, 1—2 szénatomos alkil-, 1—2 szénatomos alkoxi-, di-(1—2 szénatomos alkil)-amino-csoport vagy  $CH_3S$ -csoport;

$R_4$  és  $R_5$  jelentése trifluormetilcsoport,  $CF_2H$ - vagy  $CF_2Cl$ -csoport;

$R_6$  hidrogénatom, 1—2 szénatomos alkil- vagy benzil-csoport és

$R_7$  jelentése hidrogénatom vagy 1—2 szénatomos alkil-csoport —,

azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű 2,3-diaril-pirrolt — ahol  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése a fenti —  $R_4C(R_5)=NR_7$  általános képletű polifluorozott ketiminnel reagáltatunk — ahol  $R_4$ ,  $R_5$  és  $R_7$  jelentése a fenti, adott esetben savas katalizátor jelenlétében (Elsőbbsége: 1980. IV. 18.)

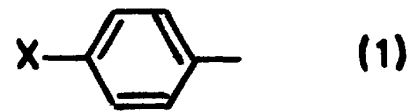
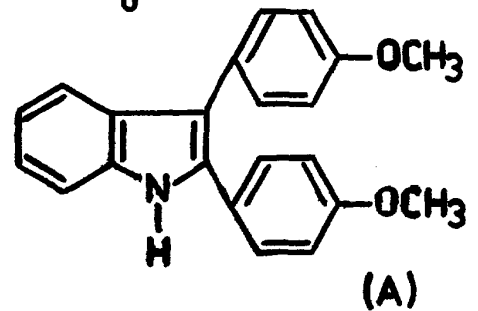
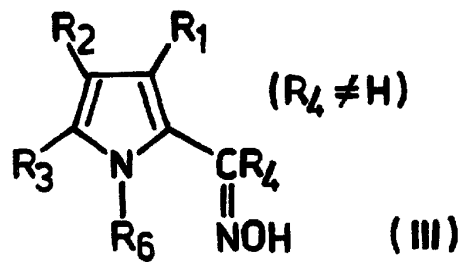
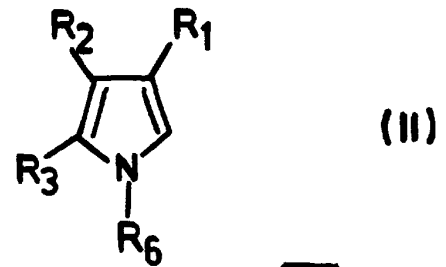
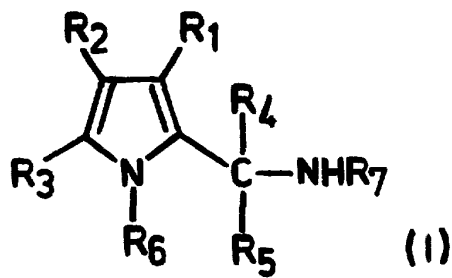
7. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, a 6. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — ahol a szubsztituensek jelentése a 6. igénypontban megadott — gyógyászatiilag elfogadható hordozókkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé szereljük ki. (Elsőbbsége: 1980. IV. 18.)

8. A 6. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4,5-bisz-(4-fluor-fenil)- $\alpha,\alpha$ -di-(trifluor-metil)-1H-pirrol-2-metán-amint használunk. (Elsőbbsége: 1980. IV. 18.)

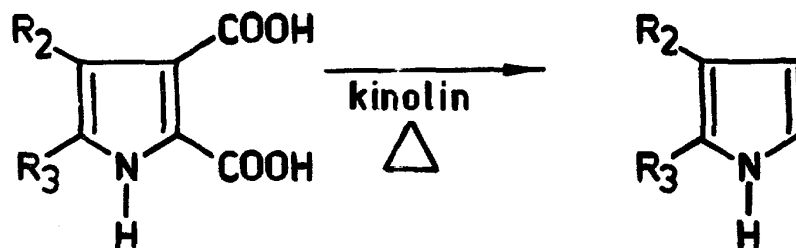
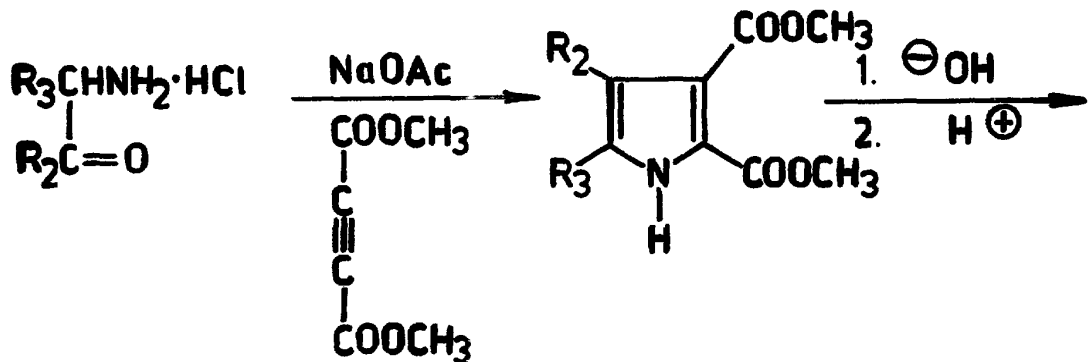
9. A 6. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4,5-bisz-(4-fluorfenil)-N-metil- $\alpha,\alpha$ -di-(trifluor-metil)-1H-pirrol-2-metán-amint használunk. (Elsőbbsége: 1980. IV. 18.)

10. A 6. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4,5-bisz-(4-fluorfenil)-N,1-dimetil- $\alpha,\alpha$ -di-(trifluor-metil)-1H-pirrol-2-metán-amint használunk. (Elsőbbsége: 1980. IV. 18.)

5 lap képletekkel

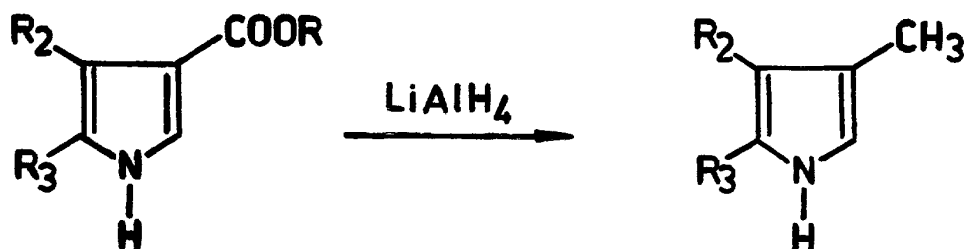


## 1. reakcióvázlat

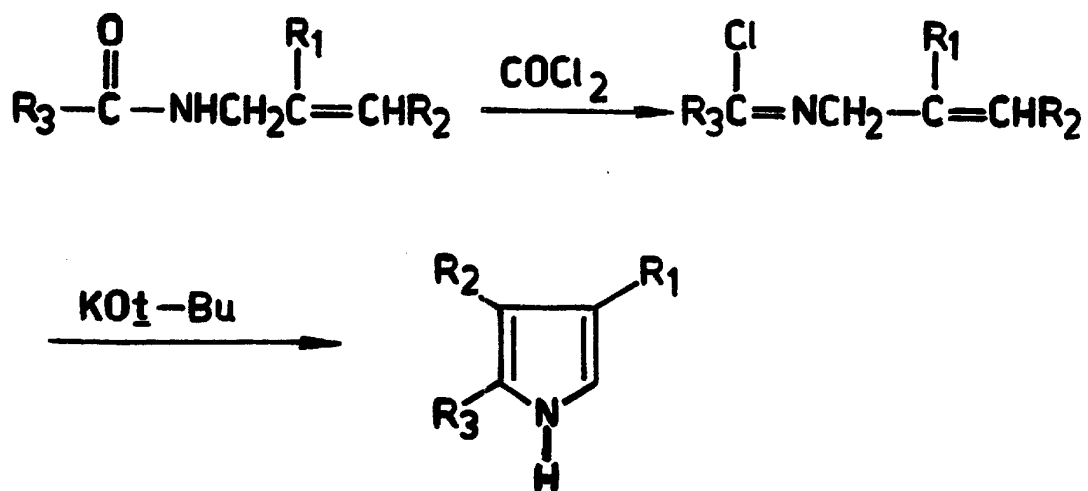




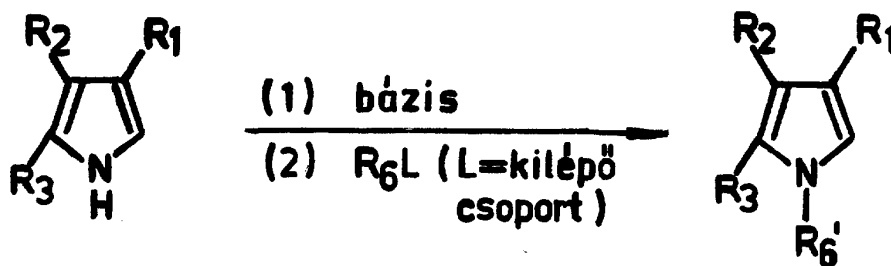
## 3. reakcióvázlat



## 4. reakcióvázlat

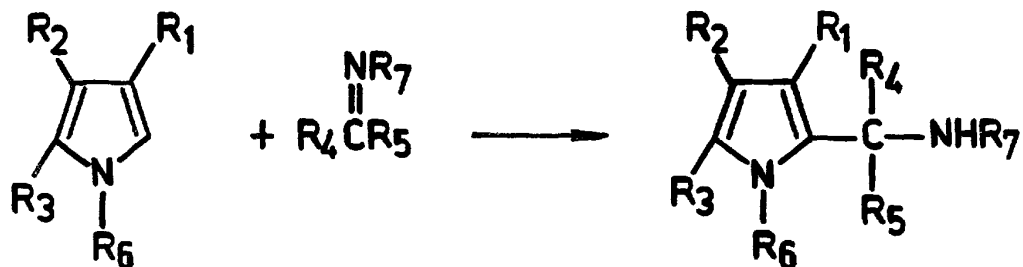


## 5. reakcióvázlat

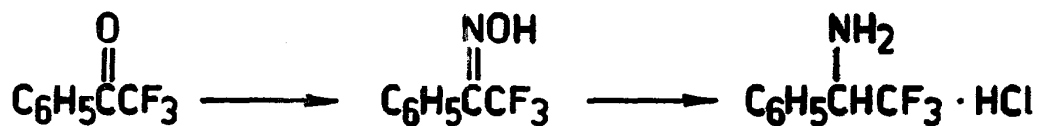




## 6. reakcióvázlat



## 8. reakcióvázlat



## 9. reakcióvázlat

