

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.07.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.07.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9902375**
(33) Země priority: **HU**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.11.2002**
(Věstník č. 11/2002)
(86) PCT číslo: **PCT/HU00/00080**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/005754**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 146

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 303/06

C 07 C 309/60

C 07 C 309/89

(71) Přihlašovatel:
SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;

(72) Původce:

Gönczi Csaba, Budapest, HU;
Csikós Éva, Budapest, HU;
Hajdú Félix, Budapest, HU;
Hermecz István, Budapest, HU;
Héja Gergely, Budapest, HU;
Héja Gergelyné, Budapest, HU;
Nagy Lajos, Szentendre, HU;
Sántáné Csutor Andrea, Budapest, HU;
Simon Kálmán, Budapest, HU;
Smelkóné Esek Ágota, Budapest, HU;
Szomor Tiborné, Budapest, HU;
Szvoboda Györgyné, Dunakeszi, HU;

(74) Zástupce:

Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

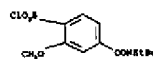
(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy 2-methoxy-4-(N-terc-butylaminokarbonyl)-benzensulfonylchloridu

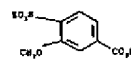
(57) Anotace:

Způsob přípravy sulfonací kyseliny m-hydroxybenzoové, methylací hydroxylové skupiny výsledné sulfonové kyseliny nebo její soli, transformací karboxylové skupiny a sulfoskupiny na skupiny chloridu kyseliny s reakcí 4-chlorsulfonyl-3-methoxybenzoylchloridu s terc-butylaminem zahrnujícího provedení sulfonace kyseliny 3-methoxybenzoové obecného vzorce II s 96 % kyselinou sírovou, oddělení výsledné kyseliny obecného vzorce III ve formě její soli obecného vzorce IV, ve kterém Z značí alkalický kov nebo amonný ion, methylací sloučeniny obecného vzorce IV za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu při pH zhruba 11,5, transformací soli kyseliny obecného vzorce V, ve kterém má Z význam uvedený výše, na chlorid kyseliny obecného vzorce VI a reakci sloučeniny obecného vzorce VI s terc-butylaminem použitým v ekvimolárním množství nebo v mírném přebytku, za

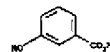
přítomnosti prostředku pro zachycení kyseliny, v aprotickém rozpouštědle, při nízké teplotě.



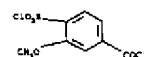
I.



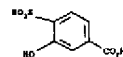
V.



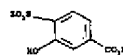
II.



VI.



III.



IV.

Způsob přípravy 2-methoxy-4-(N-terc-butylaminokarbonyl)-benzensulfonylchloridu

Oblast techniky

Tento vynález se týká způsobu přípravy 2-methoxy-4-(N-terc-butylaminokarbonyl)benzensulfonylchloridu, který je důležitou stavební jednotkou sloučeniny SR 121463, která je antagonistou angiotensinu.

Dosavadní stav techniky

Způsob přípravy této sloučeniny se popisuje v patentové přihlášce WO 9715556. Vzhledem k použitým výchozím látkám a reakcím je způsob popisovaný ve výše citované patentové přihlášce vhodný pouze pro přípravu této látky v laboratorním měřítku s nízkým výtěžkem a s použitím několika purifikačních kroků. Tento způsob se provádí následujícím způsobem: vychází z kyseliny 3-methoxy-4-nitrobenzoové, ta se převádí přes chlorid kyseliny na acylamid, poté se nitroskupina redukuje a aminoskupina se vyměňuje v reakci Sandmeyerova typu prováděné v prostředí kyseliny octové s použitím značného přebytku oxidu siřičitého. Nejslabší částí této přípravy je výměna aminoskupiny za chlorsulfonylovou skupinu. Reakce se obtížně řídí, takže spolu s hlavní reakcí probíhá řada vedlejších reakcí a tím se obdrží produkt, který je značně kontaminovaný, s výtěžkem pouze okolo 50 %.

Příprava 2-methoxy-4-(aminokarbonyl)benzensulfonamidu a 4-chlorsulfonyl-3-methoxybenzoylchloridu se popisuje v literatuře v práci Shaha (J. Chem. Soc., 1930, 1293).

Podstata vynálezu

Nový způsob, který se popisuje zde, používá základní poznatky výše citované vědecké práce z roku 1930, avšak modifikuje ji na způsob provedení, který lze technicky uskutečnit, a který v široké míře uspokojuje ekologické, ekonomické a technologické požadavky konce 20. století.

Tento způsob zahrnuje následující zjištění ve srovnání se způsobem Shaha. Pro sulfonaci kyseliny m-hydroxybenzoové se místo olea, které je nebezpečné a se kterým se obtížně pracuje, používá 96% kyselina sírová, která též slouží jako rozpouštědlo pro uskutečnění reakce. Po vylití reakční směsi na led se produkt obdrží jako sraženina, která se může odfiltrovat, je čistá a prostá isomerů.

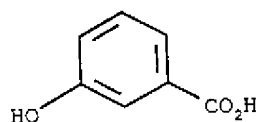
Výtěžek reakce je zhruba 90 %. Sulfonová kyselina se izoluje ve formě draselné soli.

Při způsobu popsaném v literatuře se methylační krok provádí s 18-násobným přebytkem dimethylsulfátu, který se přidává po malých podílech postupně spolu s velkým množstvím 25% hydroxidu draselného. Původci tohoto vynálezu však zjišťují, že postačuje dokonce i malý přebytek dimethylsulfátu, pokud se použije vyšší teplota, pH se udržuje vyšší než 11,5 a katalyzátor pro fázový přenos (PTC) se použije ve vodném prostředí nebo ve dvoufázové směsi. Po izolaci produktu ve formě jeho soli bez dalšího čištění lze obdržet produkt o čistotě vhodné pro analytické použití (96 až 99 %) s výtěžkem až 90 %.

Reakcí monodraselné soli kyseliny 3-methoxy-4-sulfo-benzoové s některým halogenidem anorganické kyseliny se ob-

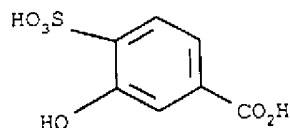
drží 4-chlorsulfonyl-3-methoxybenzoylchlorid. Původci tohoto vynálezu s překvapením zjišťují, že při nižší teplotě a ve vhodném rozpouštědle reaguje terc-butylamin selektivně s chloridem aromatické kyseliny. Tím se obdrží požadovaný 2-methoxy-4-(N-terc-butylaminokarbonyl)benzensulfonylchlorid s výtěžkem 92 % a čistotou 96 %, který lze použít pro přípravu lékových látek bez další purifikace.

V souladu s tím, co se popisuje výše, je předmětem tohoto vynálezu způsob přípravy 2-methoxy-4-(N-terc-butylaminokarbonyl)benzensulfonylchloridu sulfonací kyseliny m-hydroxybenzoové, methylací hydroxylové skupiny výsledné sulfonové kyseliny nebo její soli, transformací karboxylové skupiny a sulfoskupiny kyseliny na skupiny chloridu kyseliny a reakcí 4-chlorsulfonyl-3-methoxybenzoylchloridu s terc-butylaminem, která zahrnuje provedení sulfonace kyseliny 3-hydroxybenzoové obecného vzorce II



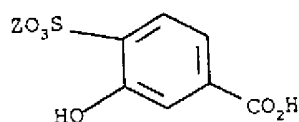
(II)

s 96% kyselinou sírovou, oddělení kyseliny 3-hydroxy-4-sulfobenzoové obecného vzorce III



(III)

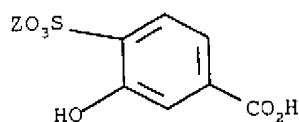
která se takto obdrží ve formě soli obecného vzorce IV



(IV)

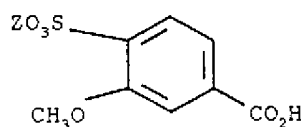
ve kterém

Z značí alkalický kov nebo amonný ion, methylaci sloučeniny obecného vzorce IV



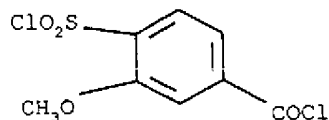
(IV)

za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu při pH vyšším než 11,5, transformaci soli kyseliny 3-methoxy-4-sulfo-benzoové obecného vzorce V



(V)

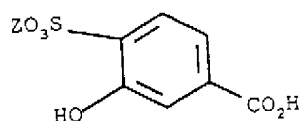
ve kterém se význam Z definuje výše, na chlorid kyseliny obecného vzorce VI



(VI)

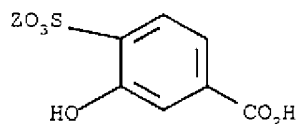
a reakci sloučeniny obecného vzorce VI obdržené tímto způsobem s terc-butylaminem použitým v ekvimolárním množství nebo v malém přebytku, za přítomnosti prostředku pro zachycení kyseliny, v aprotickém rozpouštědle, při nízké teplotě (viz obrázky 1 a 2).

Podle preferovaného ztělesnění tohoto vynálezu se sulfonace provádí s přebytkem 96% kyseliny sírové, která současně slouží jako reakční prostředí. Tato reakce se provádí při teplotě mezi 60 °C a 120 °C, přednostně při teplotě 90 °C. Sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

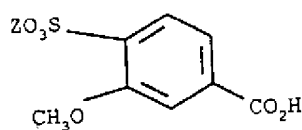
se oddělí ve formě sodné, draselné či amonné soli, přednostně ve formě draselné soli. Jako katalyzátory fázového přenosu se používají tetrabutylamoniumhydroxid (TEBA) nebo trimethylbenzylamoniumhydroxid nebo jejich soli, přednostně tetrabutylamoniumchlorid nebo trimethylbenzylamoniumchlorid. Methylyce sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém má Z význam podle definice popsané výše, se provádí

dí ve vodě nebo ve směsi vody a některého rozpouštědla nemísitelného s vodou. Jako rozpouštědlo nemísitelné s vodou se může použít toluen, xylen nebo dichlormethan. Sloučenina obecného vzorce V



(V)

se oddělí ve formě své sodné, draselné či amonné soli, přednostně ve formě své draselné soli.

Jako prostředek pro zachycení kyseliny se používá trialkylamin, dialkylanilin, terc-alkylamin, přednostně terc-butylamin. Jako aprotické rozpouštědlo se používá některý chlorovaný uhlovodík, jako je dichlormethan, dichlorethan, chloroform, nebo acetonitril nebo aceton, přednostně se používá dichlormethan nebo aceton. Reakce 3-methoxy-4-chlorsulfonylbenzoylchloridu s terc-butylaminem se provádí při teplotách mezi -40 °C a teplotou místnosti, přednostně mezi -5 °C a -10 °C.

Příklady provedení vynálezu

Tento vynález se dále znázorňuje následujícími příklady, aniž by se nároky omezovaly na tyto příklady.

Příklad 1

Do 550 g (300 ml) 96% kyseliny sírové se přidává za míchání při teplotě místnosti 80 g (0,58 mol) kyseliny 3-hydroxybenzoové. Výsledný hnědý roztok se zahřívá na te-

plotu 90 °C a udržuje se při této teplotě. Hustá, avšak zpracovatelná látka se vylévá na rozdrcený led, sraženina se odfiltruje a promyje ledově chladnou vodou. Vlhký produkt se rozpustí v horké vodě, vyčistí aktivním uhlím a pH se upraví na 3 až 3,5. Po ochlazení se odfiltrují bílé krystaly, postupně se promyjí vodou a acetonem a vysuší. Obdrží se 140 g monohydrátu monodraselné soli kyseliny 3-hydroxy-4-sulfobenzoové. Tuto látku lze použít bez purifikace v dalším kroku.

Teplota tání >300 °C, výtěžek 87,9 %.

Příklad 2

K roztoku 11,2 g (0,2 mol) hydroxidu draselného v 50 ml destilované vody se přidá 27,5 g (0,1 mol) monohydrátu draselné soli kyseliny 3-hydroxy-4-sulfobenzoové a v tomto roztoku se rozpustí 0,5 g TEBA. Roztok se zahřívá na teplotu 50 °C a za intenzivního míchání se k němu po kapkách přidává roztok připravený ve 25 ml (33,25 g, 0,26 mol) dimethylsulfátu, 17,4 g (0,31 mol) hydroxidu sodného a 60 ml vody při udržování pH mezi 11,5 až 12,5. Reakční směs se udržuje na teplotě 50 °C a pH se pravidelně kontroluje. Roztok se vyčistí aktivním uhlím, zfiltruje a pH se upraví na 2 kyselinou chlorovodíkovou a poté se roztok ochladí přes noc v chladničce. Vysrážené krystaly se odfiltrují, promyjí destilovanou vodou a vysuší do konstantní hmotnosti 26,7 g (92,7 %).

Příklad 3a

Ke 105 ml (172,7 g, 1,128 mol) fosforylchloridu se za míchání přidává 57,6 g (0,2 mol) monohydrátu draselné soli kyseliny 3-methoxy-4-sulfobenzoové a reakční směs se zahřívá na olejové lázni na teplotu 110 až 120 °C. Vyvíjení chlorovodíku se ukončí v průběhu 3 h. Reakční směs se udržuje na této teplotě po dobu další 1 h a poté se do ní přidá 500 g rozdrčeného ledu. Vysrážené bílé krystaly se odfiltrují, promyjí ledově chladnou vodou, vysuší ve vakuu a obdrží se 45 až 49 g 3-methoxy-4-chlorsulfonylbenzoylchloridu.

Teplota tání 86 až 88 °C, výtěžek 84 až 91 %.

Příklad 3b

Ke 105 ml (172,7 g, 1,128 mol) fosforylchloridu se za míchání přidává 57,6 g (0,2 mol) monohydrátu draselné soli kyseliny 3-methoxy-4-sulfobenzoové a reakční směs se zahřívá na olejové lázni na teplotu 110 až 120 °C. Vyvíjení chlorovodíku se ukončí v průběhu 3 h. Reakční směs se udržuje na této teplotě po dobu další 1 h a poté se do ní přidá 500 g rozdrčeného ledu. Reakční směs se několikrát extrahuje dichlormethanem. Spojené organické fáze se vysuší. Po rozboru se roztok přímo použije pro další krok.

Příklad 3c

137 g dimethylformamidu se ochladí na teplotu -5 °C a přidá se 235 g fosforylchloridu. Směs se ponechá ohřát a poté se po částech přidává za míchání 125 g kyseliny 3-methoxy-4-sulfobenzoové. Poté se směs zahřívá na teplotu 40 až 45 °C, udržuje se při této teplotě po dobu 1 h a dále se vylije na 550 g rozdrčeného ledu. Sraženina se odfiltruje, důkladně se promyje vodou a vysuší. Obdrží se 110 g pro-

30.08.02

duktu. Jeho kvalita je podobná kvalitě produktu obdrženého v příkladu 3a.

Příklad 4

Roztok 49 g (0,182 mol) 3-methoxy-4-chlorsulfonylbenzoylchloridu v dichlormethanu obdrženého podle popisu v příkladu 3b v dichlormethanu se ochladí na teplotu -10°C a po kapkách se za energického míchání přidává v průběhu 50 až 60 min roztok 26,7 g (0,364 mol) terc-butylaminu v 260 ml dichlormethanu ochlazený na teplotu -10°C . Směs se poté vylije do 1000 ml ledové vody obsahující 40 ml 1 M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Dichlormethanová fáze se oddělí, promyje 2x 1000 ml ledové vody, vysuší síranem sodným, vyčechá aktivním uhlím, zfiltruje a odpaří. Obdrží se 51,0 g 2-methoxy-4-(N-terc-butylaminokarbonyl)benzensulfonylchloridu.

Výtěžek 92 %, teplota tání 145 až 149°C , čistota 95 až 96 % (vysokovýkonná kapalinová chromatografie, nukleární magnetická resonance). Nečistota: 1 až 3 % derivátu di-terc-butylamidu.



JUDr. Petr Kalenský
advokát

ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
JUDr. ZELÉNY SVORCIK KALENSKÝ
PARTNEŘI
Praha 2, Hájkova 2
Česká republika

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy 2-methoxy-4-(N-terc-butylamino-karbonyl)benzensulfonfylchloridu, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že zahrnuje sulfonaci kyseliny m-hydroxybenzoové,
methylaci hydroxylové skupiny výsledné sulfonové kyseliny
nebo její soli, transformaci karboxylové skupiny a sulfosku-
piny na skupiny chloridu kyseliny a reakci 4-chlorsulfonyl-
-3-methoxybenzoylchloridu s terc-butylaminem, při kterém se
provádí sulfonace kyseliny 3-hydroxybenzoové obecného vzorce
II



s 96% kyselinou sírovou, oddělení výsledné kyseliny
3-hydroxy-4-sulfobenzoové obecného vzorce III

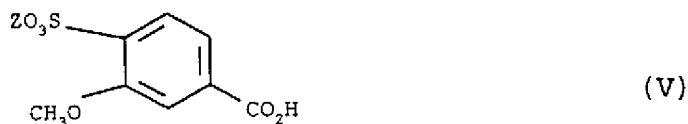


ve formě její soli obecného vzorce IV, ve kterém Z značí al-
kalický kov nebo amonný ion, methylace sloučenin obecného
vzorce IV

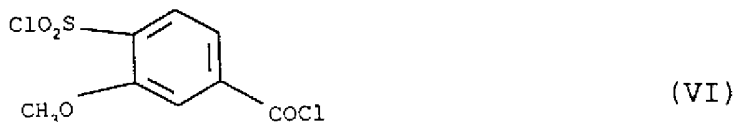


za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu při pH zhruba
11,5, transformace 3-methoxy-4-sulfobenzoové kyseliny na

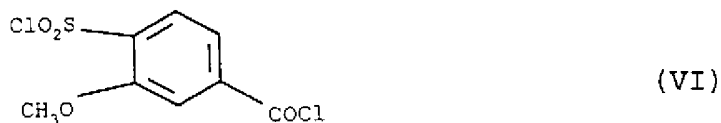
mono sůl obecného vzorce V



ve kterém má Z význam podle definice popsané výše, na chlorid kyseliny obecného vzorce VI



a reakce sloučeniny obecného vzorce VI



s terc-butylaminem v ekvimolárním množství nebo v malém přebytku, za přítomnosti prostředku pro zachycení kyseliny, v aprotickém rozpouštědle, při nízké teplotě.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce sulfonace provádí s přebytkem 96% kyseliny sírové a kyselina sírová současně slouží jako reakční prostředí.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí při teplotě mezi 60 °C a 120 °C, přednostně při teplotě 90 °C.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e

30.08.02

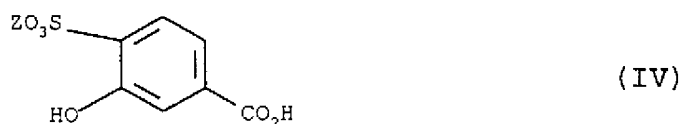
t í m, že zahrnuje oddělení sloučeniny obecného vzorce IV



ve formě sodné, draselné či amonné soli, přednostně ve formě draselné soli.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako katalyzátor fázového přenosu používá tetrabutylamoniumhydroxid nebo trimethylbenzylamoniumhydroxid nebo jejich soli, přednostně tetrabutylamoniumchlorid nebo trimethylbenzylamoniumchlorid.

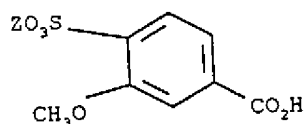
6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje metylaci sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém má Z význam definovaný v nároku 1, ve vodě nebo ve směsi vody a rozpouštědla nemísitelného s vodou.

7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako rozpouštědlo nemísitelné s vodou používá toluen, xylen nebo dichlormethan.

8. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje oddělení sloučeniny obecného vzorce V



(V)

ve formě její sodné, draselné nebo amonné soli, přednostně ve formě její draselné soli.

9. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako prostředky pro zachycení kyseliny používají trialkylaminy, dialkylaniliny, terc-alkylaminy, přednostně terc-butylamin.

10. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako aprotická rozpouštědla používají chlorované uhlovodíky, jako je dichlormethan, dichlorethan, chloroform, acetonitril nebo aceton, přednostně dichlormethan nebo aceton.

11. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce 3-methoxy-4-chlorsulfonylbenzoylchloridu s terc-butylaminem provádí při teplotě mezi -40 °C a teplotou místnosti, přednostně mezi -5 °C a -10 °C.

Petr Kalenský
advokát

SPOLÉČNA ADVOKATNÍ KANCELÁŘ
VSEFEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hájkova 2
Česká republika