

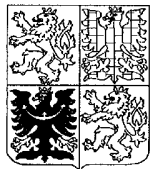
PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2665

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.12.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.01.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19802449**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.11.2001**
(Věstník č. 11/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/08327**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/37615**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 211/42

C 07 D 211/74

C 07 D 211/72

C 07 D 405/04

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt am Main, DE;

(72) Původce:

Breipohl Gerhard, Frankfurt am Main, DE;
Michalowsky Jürgen, Kelkheim, DE;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby /-/-cis-3-hydroxy-1-methyl-4-
/2,4,6-trimethoxyfenyl/-piperidinu

(57) Anotace:

Je popsán způsob výroby /-/-cis-3-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-piperidinu, který se vyznačuje tím, že se 1-methyl-piperidin-4-on převádí v hydrobromid, potom bromem v hydrobromid 3/R,S/-brom-1-methyl-4-oxopiperidinu, dále reakcí s 1,3,5-methoxybenzenem v hydroxybromid 3/R,S/-brom-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu. Rozmícháním reakčního roztoku v organickém rozpouštědle se nejdříve izoluje hydrobromid 3/R,S/-brom-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu jako pevná látka a potom se produkt smísí s vodou a mícháním se přemění v 3/R,S/-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridin. Potom se zpracovaný produkt katalyticky hydrogenuje na racemický 3,4-cis-alkohol a nakonec se štěpením racemátu chirálními pomocnými činidly z racemického 3,4-cis-alkoholu získá čistý /-/-cis-3-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-piperidin bez enantiomerů.

19.07.00

177 954/KB

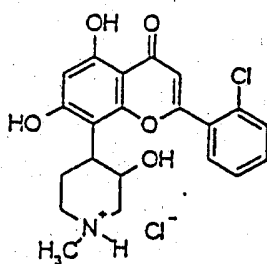
- 1 -

2000-2665

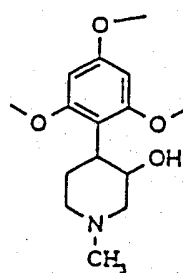
Způsob výroby /-/-cis-3-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-piperidinu

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby /-/-cis-3-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-piperidinu vzorce II, základního kamene syntézy flavopiridolu vzorce I



(I)



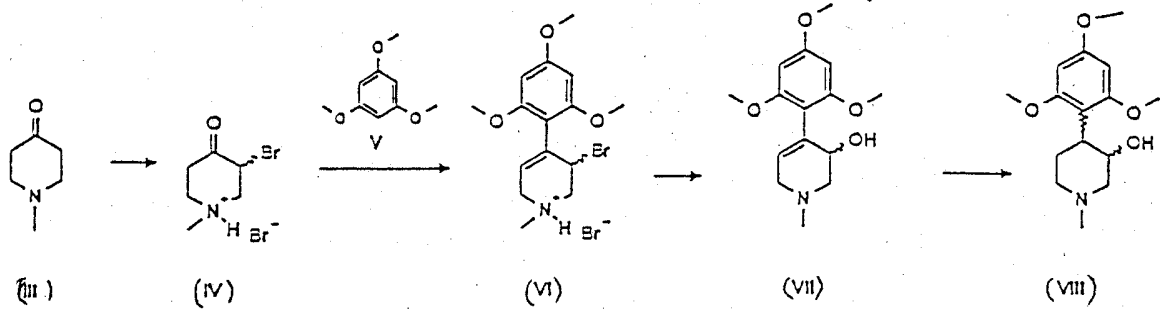
(II)

/HMR 1275 nebo L 86-8275/, prvního účinného inhibitoru protein-kinázy, která je závislá na cyklinu /viz například Sedlacek, Hans-Harald; Czech, Joerg; Naik, Ramachandra; Kaur, Gurmeet; Worland, Peter; Losiewicz, Michael; Parker, Bernard; Carlson, Bradley; Smith, Adaline se spol., Flavopiridol /L 86-8275; NSC 649890/, a new kinase inhibitor for tumor therapy. Int. J. Oncol. /1996/, 9/6/, 1143 - 1168 nebo Czech, Joerg; Hoffmann, Dieter; Naik, Ramachandra; Sedlacek, Hans-Harald, Antitumoral activity of flavone L 86-8275, Int. J. Oncol. /1995/, 6/1/, 31 - 36/.

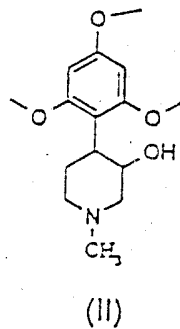
Dosavadní stav techniky

Dosud známý způsob výroby sloučeniny vzorce II, který je popsán ve spisech EP-B 0241 003 a EP-B 0 366 061, je časově náročný a obsahuje reakce /hydroborace, Swernova oxidace, redukce borohydridem sodným/, které lze v technickém měřítku jen obtížně zvládnout. S překvapením byl nyní nalezen podstatně jednodušší způsob výroby, který znázorňuje schéma 1.

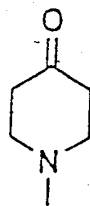
Schéma 1:

Podstata vynálezu

Způsob výroby /-/*cis*-3-hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyfenyl)-
-piperidinu vzorce II



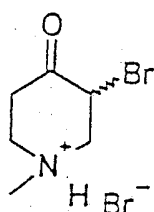
se vyznačuje tím, že se
a₁/ 1-methylpiperidin-4-on vzorce III



(III)

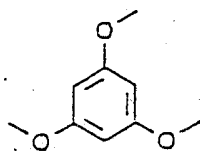
převádí známým způsobem v hydrobromid, nebo se

- a₂/ 1-methylpiperidin-4-on vzorce III ještě před následující bromací převádí vnesením do roztoku bromovodíku v ledové kyselině octové v hydrobromid, a
- b/ hydrobromid 1-methylpiperidin-4-onu se ve vhodném rozpouštědle, jako například v kyselině octové, v rozmezí teplot od 0 °C do 30 °C, působením bromu převádí v hydrobromid 3/R,S/-brom-1-methyl-4-oxo-piperidinu vzorce IV



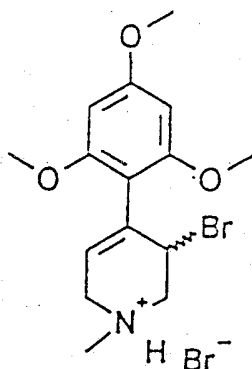
(IV)

- c/ tento meziprodukt vzorce IV se přidavkem 0,8 až 1 ekvivalentu 1,3,5-trimethoxybenzenu vzorce V



(V)

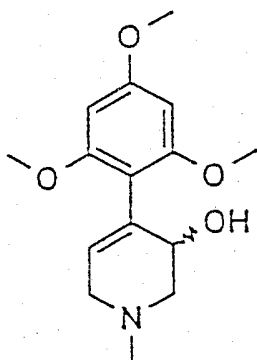
k reakčnímu roztoku v rozmezí teplot od 0 °C do 30 °C převádí přímo v hydrobromid 3/R,S/-brom-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce VI



(VI)

a popřípadě se k odstranění vznikající reakční vody přidává ještě acetanhydrid,

- d₁/ sloučenina vzorce VI se vmícháním reakčního roztoku do vhodného organického rozpouštědla, jako je například methyl-terc.-butylether, dichlormethan apod., nejdříve izoluje jako pevná látka a potom se získaný produkt smísí s vodou a mícháním při teplotě v rozmezí od 50 °C do 100 °C, s výhodou v rozmezí od 60 °C do 80 °C, se převádí ve 3/R,S/-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridin vzorce VII



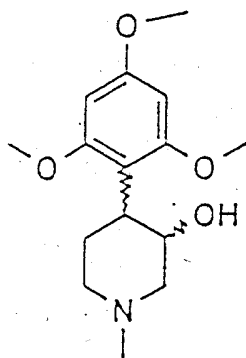
(VII)

nebo se

- d₂/ reakční směs, která obsahuje sloučeninu vzorce VI, přímo smísí s vodou a mícháním při teplotě v rozmezí od 50 °C do 100 °C, s výhodou v rozmezí od 60 °C do 80 °C, se převádí ve 3/R,S/-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridin vzorce VII, a
- d₃/ podle d₁/, popřípadě podle d₂/ získané reakční směsi se ochladí, popřípadě dále zředí vodou a při teplotě v rozmezí od 0 °C do 30 °C se přidavkem vodné alkálie, s výhodou hydroxidem sodným, upraví na hodnotu pH vyšší než 12, při tom se 3/R,S/-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridin vzorce VII vyloučí, získaný surový

produkt se odsaje a popřípadě se pro vyčištění opět vyjme do zředěné kyseliny chlorovodíkové, zfiltruje se a popřípadě extrahuje s vodou nemísitelným rozpouštědlem, například ethylacetátem, a nakonec se vodná fáze přidavkem vodné alkálie, s výhodou hydroxidem sodným, upraví na hodnotu pH vyšší než 12, při tom se vyloučí 3/R,S/-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridin vzorce VII, vyloučený produkt se pro další čištění vymíchává s jedním nebo více vhodnými organickými rozpouštědly, jako je například aceton, isopropylalkohol, diisopropylether nebo také se směsemi těchto rozpouštědel, a

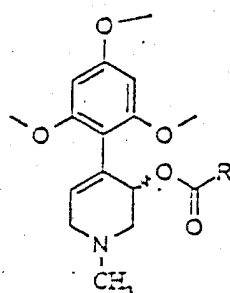
e₁/ získaný produkt vzorce VII se ve vhodném organickém rozpouštědle, například v methanolu, isopropylalkoholu, ve vodě nebo také ve směsích těchto rozpouštědel, katalyticky hydrogenuje v přítomnosti vhodného katalyzátoru, například palladia na uhlí, rhodia na uhlí apod., na racemický 3,4-cis-alkohol vzorce VIII



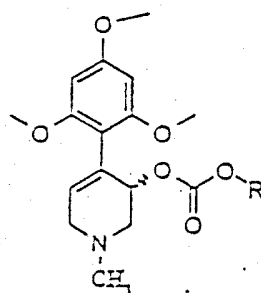
(VIII)

přičemž při redukci popřípadě v malém množství vznikající trans-3,4-alkohol se může odstranit krystalizací vhodných rozpouštědel, například z acetonu, nebo se

e₂/ pro hydrogenaci použijí ze sloučeniny vzorce VII snadno přístupné estery obecného vzorce IXa nebo karbonáty obecného vzorce IXb,



(IXa)



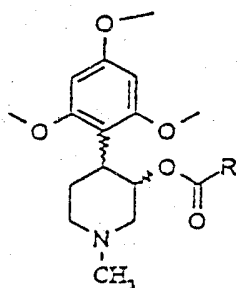
(IXb)

ve kterých R znamená alkylovou skupinu s 1 až 16 atomy uhlíku, arylalkylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku v arylové a s 1 až 16 atomy uhlíku v alkylové části nebo arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku a ve vzorci IXa znamená dále karboxyalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy v alkylové části,

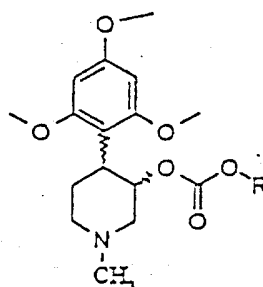
čímž se získají sloučeniny vzorce Xa nebo Xb, ze kterých se může známými způsoby uvolnit sloučenina vzorce VIII, buď

f₁/ štěpením racemátů vhodnými pomocnými chirálními reakčními činidly, jako například kyselinou ketopinovou, se známými způsoby získá ze sloučeniny vzorce VIII cis-alkohol vzorce II bez enantiomerů, nebo se

f₂/ štěpení racemátů provádí sloučeninami obecných vzorců Xa nebo Xb



(Xa)



(Xb)

ve kterých R znamená alkylovou skupinu s 1 až 16 atomy uhlíku, arylalkylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku v arylové a s 1

až 16 atomy uhlíku v alkylové části nebo arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku a ve vzorci Xa znamená dále karboxyalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy v alkylové části,

potom se tyto sloučeniny převádějí známými způsoby ve sloučeninu vzorce II,

přičemž se pořadí reakčních stupňů e/ a f/ může zaměnit, tzn., že štěpení racemátů může být také realizováno již na stupni allylalkoholu vzorce VII nebo z něj získaných sloučenin vzorce IXa nebo vzorce IXb.

Estery vzorce IXa nebo uhličitany vzorce IXb se v analogii se způsobem, který je popsán v literatuře /Trost se spol., JACS, 116, 10320/, hodí k deracemizaci v estery bez enantiomerů. Po hydrogenací a štěpení esterů se nakonec získá /-cis-3-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-piperidin vzorce II.

Hydrobromid 3/R,S/-brom-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce VI a 3/R,S/-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce VII jsou cenné meziproducty pro výrobu /-cis-3-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-piperidinu vzorce II.

Bližší podrobnosti způsobu podle tohoto vynálezu jsou popsány v následujících příkladech provedení.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava hydrobromidu 3/R,S/-brom-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce VI

Ke 200 ml ledové kyseliny octové se přidá 75,7 ml /0,44 mol/ 33% kyseliny bromovodíkové v ledové kyselině octové a potom se najednou za chlazení ledem při teplotě od 20 do 25 °C přikape 50 g

/0,44 mol/ 1-methylpiperidin-4-onu vzorce III. Do takto vzniklé suspenze hydrobromidu se během 30 min při teplotě od 20 do 25 °C přikape 70,4 g /0,44 mol/ bromu, čímž vznikne čirý, nažloutlý roztok. Míchá se ještě 15 min při teplotě 25 °C a potom se k reakčnímu roztoku přidá 67,2 g /0,40 mol/ 1,3,5-trimethoxybenzenu vzorce V. Potom se ještě míchá po dobu 1 h při teplotě 25 °C, přilije se 300 ml methyl-terc.-butyletheru, přičemž se produkt vyloučí jako olej. Supernatant se oddekantuje, znovu se rozmíchá se 300 ml methyl-terc.-butyletheru a oddekantuje se. Zbytek se pak rozmíchá se 150 ml dichlormethanu a produkt při tom vykristaluje. Získaný hydrobromid 3/R,S/-brom-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce VI se odsaje, promyje 50 ml dichlormethanu a vysuší ve vakuu.

Výtěžek: 147 g g téměř bezbarvých krystalů.

Teplota tání: 190 až 192 °C

MS/ES⁺: 342.2/M + H/⁺

Příklad 2

Příprava 3/R,S/-1-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce VII

50 g /0,118 mol/ hydrobromidu 3/R,S/-brom-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce VI se vaří ve 100 ml vody po dobu 2 h pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs ochladí na teplotu 20 °C a přikapáním 30% vodného roztoku hydroxidu sodného se hodnota pH nastaví na 12,5. Po krátké době vykristaluje světlehnědá sraženina. Míchá se ještě po dobu 1 h při teplotě od 5 do 10 °C, vyloučený produkt se odsaje a promyje 30 ml vody. Surový produkt se potom rozmíchá se 20 ml acetonu, odsaje a vysuší ve vakuu.

Výtěžek: 25,2 g bezbarvých krystalů.

Teplota tání: 125 až 127 °C

MS/Cl⁺: 280.3/M + H/⁺

Příklad 3

Příprava 3/R,S/-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce VII

Ke 100 ml ledové kyseliny octové se přidá 75,7 ml /0,44 mol/ 33% kyseliny bromovodíkové v ledové kyselině octové a potom se za chlazení ledem při teplotě od 20 do 25 °C najednou přikape 50 g /0,44 mol/ 1-methylpiperidin-4-onu vzorce III. Do takto získané suspenze hydrobromidu se v atmosféře dusíku přikape během 30 min při teplotě od 20 do 25 °C 70,4 g /0,44 mol/ bromu, čímž se získá čirý nažloutlý roztok. Míchá se ještě po dobu 60 min při teplotě 25 °C a potom se k reakčnímu roztoku přidá 67,2 g /0,40 mol/ 1,3,5-trimethoxybenzenu vzorce V a míchá se ještě po dobu 1 h při teplotě 25 °C. Potom se připustí 400 ml vody a směs se zahřívá po dobu 3 h pod zpětným chladičem. Reakční směs se nechá stát přes noc při teplotě místnosti, zředí se 400 ml vody, pak se ochladí na teplotu 10 °C a během 4 h se při této teplotě přikape k dobře míchané směsi celkem 320 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného /hodnota pH po přidání je 10,7/. Při tom se vyloučí allylalkohol vzorce VII, nejdříve v lehce mazlavé podobě, po delším míchání pak ztuhne a lehce se odsává. Tmavěžlutá sraženina se odsaje, promyje vodou a dobře vysuší. Surový produkt se nakonec rozmíchá s 80 ml acetonu, odsaje a vysuší ve vakuu.

Výtěžek: 55 g světležlutých krystalů.

Teplota tání: 125 až 127 °C — MS/Cl⁺: 280.3/M + H⁺

¹H-NMR/dmso-d₆/: δ /PPM/ 6.15/s, 2H/; 5.65/dd, 1H/; 4.20/m, 1H/; 3.80/s, 3H/; 3.75/s, 6H/; 3.31/dd 1H/; 2.89/m, 1H/; 2.84/dd, 1H/; 2.71/d, 1H/; 2.57/dd, 1H/; 2.24/s, 3H/

Příklad 4

Příprava 3/R,S/-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce VII

Ke 100 ml ledové kyseliny octové se přidá 75,7 ml /0,44 mol/ 33% kyseliny bromovodíkové v ledové kyselině octové a potom se za chla-

zení ledem při teplotě od 20 do 25 °C najednou přikape 50 g /0,44 mol/ 1-methylpiperidin-4-onu vzorce III. Do takto získané suspenze hydrobromidu se přikape v atmosféře dusíku při teplotě od 20 do 25 °C během 30 min 70,4 g /0,44 mol/ bromu, čímž se získá čirý nažloutlý roztok. Míchá se ještě po dobu 60 min při teplotě 25 °C a pak se k reakčnímu roztoku přidá 67,2 g /0,40 mol/ 1,3,5-trimethoxybenzenu vzorce V. Po 15 min se za chlazení přidá 40,8 g /0,4 mol/ acetanhydridu a míchá se dále po dobu 1 h při teplotě 25 °C. Potom se přilije 750 ml vody a směs se zahřívá po dobu 9,5 h na teplotu 80 °C. Reakční směs se pak ochladí na teplotu od 5 do 10 °C a přikapáním 200 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného se během 30 min upraví pH na hodnotu 5,5. Při tom se nezreagovaný 1,3,5-trimethoxybenzen vyloučí. Suspenze se zfiltruje a filtrát se dalšími 200 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného upraví při teplotě od 5 do 10 °C na pH 14. Při tom se allylalkohol vzorce VII vyloučí nejdříve v lehce mazlavé podobě, po delším míchání ale ztuhne a dobře se odsává. Násada se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Potom se světležlutá sraženina odsaje, promyje asi 300 ml vody do neutrální hodnoty pH a dobře vysuší. Hrubý výtěžek: 87,2 g světležlutých krystalů. Surový produkt se nakonec rozmíchá se 100 ml acetonu, odsaje a vysuší ve vakuu.

Výtěžek: 73 g světležlutých krystalů.

Teplota tání: 125 až 127 °C.

MS/Cl⁺: 280.3/M + H⁺

Příklad 5

Příprava racemického 3,4-cis-alkoholu vzorce VIII

3,5 g /12,5 mmol/ 3/R,S/-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenylyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce VII se rozpustí ve 100 ml methanolu a po přidání 0,35 g katalyzátoru /5% palladium na uhlí, předem se promyje methanolem/ se v autoklávu Büchi hydrogenuje po dobu 15 h při teplotě 50 °C a za tlaku vodíku 5 MPa. Katalyzátor se potom odfiltruje, filtrát se ve vakuu odpaří v rotačním odpařováku a odparek se rozmíchá se 4 ml acetonu. Získaný produkt se odfiltruje a vysuší ve vakuu.

Výtěžek: 2,7 g bezbarvých krystalů.

Teplota tání: 131 až 132 °C.

MS/Cl⁺: 282.3/M + H⁺

Příklad 6

Příprava racemického 3,4-cis-alkoholu vzorce VII

10,0 g /35,8 mmol/ 3/R,S/-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce VII se rozpustí ve 100 ml methanolu a po přidání 1,5 g katalyzátoru /5% palladium na uhlí, předem se promyje methanolem/ se v autoklávu Büchi hydrogenuje po dobu 39 h při teplotě 50 °C a za tlaku vodíku 5 MPa. Katalyzátor se potom odfiltruje, filtrát se ve vakuu odpaří v rotačním odpařováku a odparek se rozmíchá s 20 ml acetonu. Získaný produkt se odfiltruje a vysuší ve vakuu.

Výtěžek: 9,2 g bezbarvých krystalů.

Teplota tání: 131 až 132 °C

MS/Cl⁺: 282.3/M + H⁺

Příklad 7

Příprava 3/R,S/-acetoxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce IXa /R = methylová skupina/

2,79 g /10 mmol/ 3/R,S/-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce VII se rozpustí v 15 ml acetanhydridu a míchá se po dobu 4 h při teplotě 100 °C. Roztok se potom odpaří ve vakuu v rotačním odpařováku, odparek se rozpustí v 10 ml vody, roztokem hydroxidu sodného se upraví na hodnotu pH vyšší než 12 a dvakrát extrahuje po 20 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, potom se vysuší nad síranem sodným a odpaří ve vakuu v rotačním odpařováku.

Výtěžek: 2,55 g oleje.

MS/ES⁺: 322.2/M + H⁺

Příklad 8

Příprava 3/R,S/-methyloxykarbonyloxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce IXb /R = methylová skupina/

8,37 g /30 mmol/ 3/R,S/-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce VII se rozpustí v 83,7 ml tetrahydrofuranu a přidá se 12,4 ml /90 mmol/ triethylaminu. Ochladí se na teplotu 5 °C, během 15 min se přikape 2,55 ml /33 mmol/ methylesteru kyseliny chlormravenčí a míchá se ještě po dobu 3 h při teplotě od 5 do 10 °C. Poněvadž kontrola chromatografií na tenké vrstvě vykazuje ještě edukt, přidá se další 1,0 ml /12,9 mmol/ methylesteru kyseliny chlormravenčí a ještě se po dobu 1 h míchá. Potom se přidá 50 ml vody a extrahuje se dvakrát po 50 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší nad síranem sodným a odpaří ve vakuu v rotačním odpařováku.

Výtěžek: 8,7 g oleje, který stáním ztuhne.

MS/ES⁺: 338.2/m + H/⁺

Příklad 9

Příprava racemického cis-esteru vzorce Xa /R = methylová skupina/

15,33 g soli 3/R,S/-acetoxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce IXa /R = methylová skupina/ s kyselinou toluensulfonovou se rozpustí ve 153 ml methanolu, zfiltruje se přes aktivní uhlí, k filtrátu se přidá 1,53 katalyzátoru /5% rhodium na uhlí/ a hydrogenuje se v autoklávu Büchi po dobu 24 h při teplotě 50 °C a za tlaku 5,8 MPa vodíku. Potom se katalyzátor odfiltruje a filtrát se ve vakuu odpaří v rotačním odpařováku. Odparek se rozpustí v 50 ml vody a koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného se pH upraví na hodnotu vyšší než 12. Po krátké době se báze vyloučí. Získaný produkt se odfiltruje, promyje vodou a vysuší ve vakuu.

Výtěžek: 8,5 g bezbarvých krystalů.

Teplota tání: 115 až 117 °C

MS/Cl⁺/: 324.2/M + H/⁺

Příklad 10

Příprava racemického 3,4-cis-alkoholu vzorce VIII ze sloučeniny Xa /R = methylová skupina/

1,61 g /5 mmol/ racemického cis-esteru vzorce Xa /R = methylová skupina/ se ve 20 ml methanolu a 5 ml koncentrované kyseliny chlorvodíkové zahřívá po dobu 8 h pod zpětným chladičem. Potom se methanol odpaří ve vakuu, odparek se rozmíchá s 10 ml vody a koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného se pH nastaví na hodnotu vyšší než 12, při čemž se produkt vyloučí. Získaný produkt se odfiltruje, promyje vodou a vysuší ve vakuu.

Výtěžek: 1,1 g bezbarvých krystalů.

Teplota tání: 131 až 132 °C

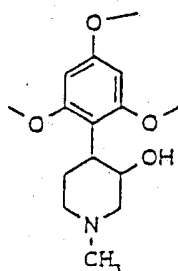
MS/Cl⁺/: 282.4/M + H/⁺

Průmyslová využitelnost

Význam tohoto vynálezu spočívá především v tom, že značně zjednodušuje dosud velmi náročnou výrobu důležitých meziproduktů syntézy flavopiridolu, inhibitoru protein-kinázy, použitelného k terapeutickým účelům v onkologii.

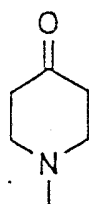
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby /-/-cis-3-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxy-fenyl/-piperidinu vzorce II



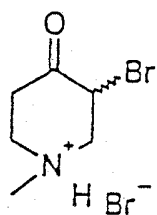
(II)

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se
a₁/ 1-methylpiperidin-4-on vzorce III



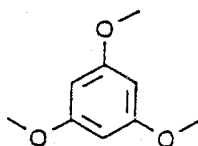
(III)

- a₂/ převádí známým způsobem v hydrobromid, nebo se
1-methylpiperidin-4-on vzorce III před následující bromací
vnesením 1-methylpiperidin-4-onu do roztoku bromovodíku v
v ledové kyselině octové přímo převádí v hydrobromid, a
- b/ hydrobromid 1-methylpiperidin-4-onu se působením bromu ve
vhodném rozpouštědle v rozmezí teplot od 0 °C do 30 °C pře-
vádí v hydrobromid 3/R,S/-brom-1-methyl-4-oxo-piperidinu
vzorce IV



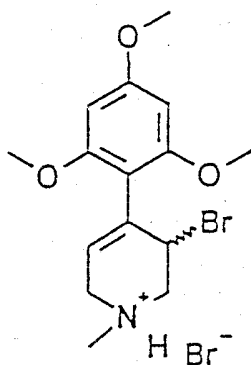
(IV)

c/ tento meziprodukt vzorce IV se přidáním 0,8 až 1 ekvivalentu 1,3,5-trimethoxybenzenu vzorce V



(V)

k reakčnímu roztoku v rozmezí teplot od 0 °C do 30 °C přímo převádí v hydrobromid 3/R,S/-brom-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce VI

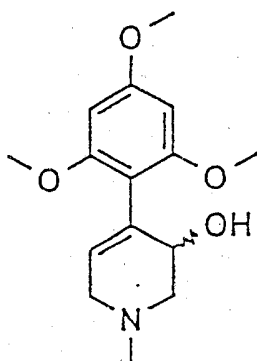


(VI)

a popřípadě se k odstraňování vznikající reakční vody přidává ještě acetanhydrid,

d₁/ sloučenina vzorce VI se vmícháním reakčního roztoku do vhodného organického rozpouštědla nejdříve izoluje jako pevná látka a potom se získaný produkt smísí s vodou a mícháním při teplotě v rozmezí od 50 °C do 100 °C se převádí

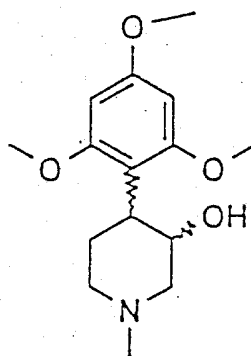
ve 3/R,S/-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,-3,6-tetrahydropyridin vzorce VII



(VII)

nebo se

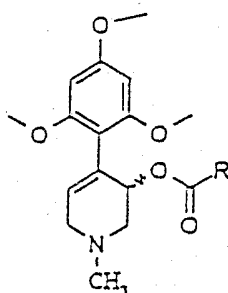
- d₂/ reakční směs, která obsahuje sloučeninu vzorce VI přímo smísí s vodou a mícháním v rozmezí teplot od 50 °C do 100 °C převádí ve 3/R,S/-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridin vzorce VII, a
- d₃/ podle d₁/, popřípadě d₂/ získané reakční směsi se ochladí, popřípadě dále zředí vodou a při teplotě v rozmezí od 0 °C do 30 °C se přidavkem vodné alkálie upraví hodnota pH nad 12, při čemž se 3/R,S/-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridin vzorce VII vyloučí, získaný surový produkt se odsaje a popřípadě se pro vyčištění opět vyjme do zředěné kyseliny chlorovodíkové, zfiltruje a popřípadě extrahuje s vodou nemísitelným rozpouštědlem a posléze se vodná fáze přidavkem vodné alkálie upraví na hodnotu pH nad 12, při čemž se vyloučí 3/R,S/-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridin vzorce VII, vyloučený produkt se popřípadě pro další čištění vymíchává s jedním nebo více vhodnými organickými rozpouštědly nebo také se směsemi těchto rozpouštědel, a
- e₁/ získaný produkt vzorce VII se ve vhodném organickém rozpouštědle nebo ve směsích těchto rozpouštědel katalyticky hydrogenuje na racemický 3,4-cis-alkohol vzorce VIII
s vhodným katalyzátorem



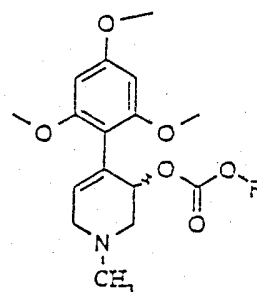
(VIII)

příčemž při redukci popřípadě v malém množství vznikající trans-3,4-alkohol se může odstranit krystalizací z vhodných rozpouštědel, nebo se

e₂/ pro hydrogenaci použijí ze sloučenin vzorce VII snadno přístupné estery obecného vzorce IXa nebo karbonáty obecného vzorce IXb



(IXa)



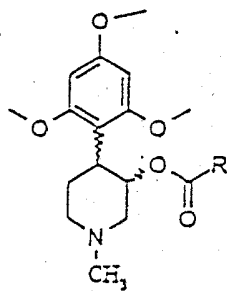
(IXb)

ve kterých R znamená alkylovou skupinu s 1 až 16 atomy uhlíku, arylalkylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku v arylové a s 1 až 16 atomy uhlíku v alkylové části nebo arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku a ve vzorci IXa znamená dále karboxyalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy v alkylové části,

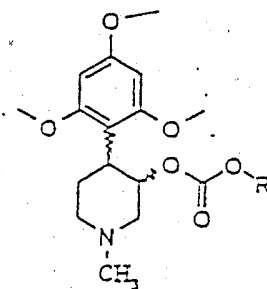
čímž se získají sloučeniny obecného vzorce Xa, popřípadě obecného vzorce Xb, ze kterých se může známými způsoby uvolnit sloučenina vzorce VIII, a

f₁/ známým štěpením racemátů vhodnými pomocnými chirálními činidly se ze sloučeniny vzorce VIII získá cis-alkohol bez enantiomerů, nebo se

f₂/ štěpení racemátů provádí sloučeninami obecných vzorců Xa nebo Xb



(Xa)



(Xb)

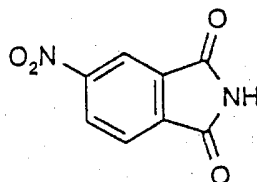
ve kterých R znamená alkylovou skupinu s 1 až 16 atomy uhlíku, arylalkylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku v arylové a s 1 až 16 atomy uhlíku v alkylové části nebo arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku a ve vzorci Xa znamená dále karboxyalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy v alkylové části,

a ty se potom známými způsoby převádějí ve sloučeninu vzorce II,

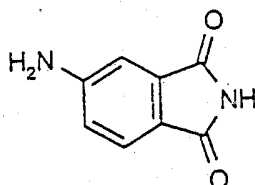
přičemž pořadí reakčních stupňů e/ a f/ se může zaměnit, tj. štěpení racemátů může být realizováno také už na stupni allylalkoholu vzorce VII nebo z něj získaných sloučenin vzorce IXa, popřípadě IXb.

2. Hydrobromid 3/R,S/-brom-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce VI.
3. 3/R,S/-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-1,2,3,6-tetrahydropyridin vzorce VII.
4. Použití /-/cis-3-hydroxy-1-methyl-4-/2,4,6-trimethoxyfenyl/-piperidinu vzorce II k výrobě flavopiridolu vzorce I.

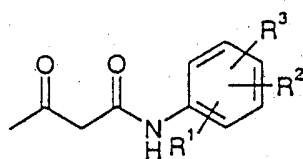
Další zvláště výhodné provedení podle předkládaného vynálezu se týká přípravy azosloučenin vzorce V, kdy se (a) nitrosloučenina vzorce III



kde R^4 a R^5 jsou atom vodíku, hydrogenuje v rozpouštědle v přítomnosti katalyzátoru a vodíku, kdy je množství nitrosloučeniny podle použitého rozpouštědla vybráno tak, že se za reakčních podmínek v rozpouštědle rozpustí maximálně 50 % hmotnostních vznikajícího málo rozpustného aminu vzorce VIII, kde R^4 a R^5 jsou atom vodíku a (b) získaný málo rozpustný amin vzorce VIII

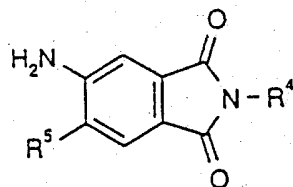


kde R^4 a R^5 jsou atom vodíku, se diazotuje, s výhodou přímo, v suspenzi získané v kroku (a) známým způsobem a potom se kondenzuje s acetoacetarylidem vzorce VI



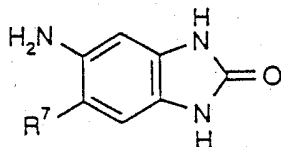
VI

Sloučeniny vzorce II připravené podle předkládaného vynálezu, zejména aminy vzorce VIII



VIII

získané způsobem podle předkládaného vynálezu z derivátu ftalimidu vzorce III a aminy vzorce IX

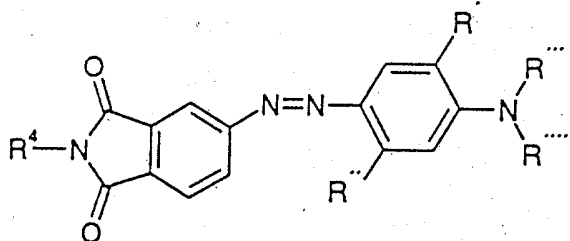


IX

získané způsobem podle předkládaného vynálezu ze sloučenin vzorce IV, jsou důležitými meziprodukty při přípravě azosloučenin, zejména monoazosloučenin, s výhodou monoazo žlutých a monoazo oranžových pigmentů a benzimidazolonových pigmentů.

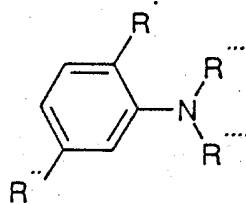
Dalším provedením podle předkládaného vynálezu je tedy použití sloučenin vzorce II připravených podle předkládaného vynálezu, zejména aminů vzorce VIII a IX, pro přípravu azosloučenin, zejména monoazosloučenin a benzimidazolonových pigmentů.

Z aminu vzorce VIII je možné například získat ftalimidylová azobarviva, zejména disperzní azobarviva vzorce X

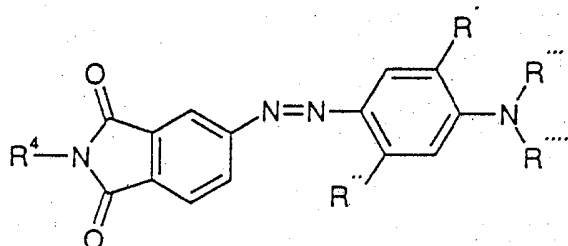


X

pomocí způsobu popsaného v EP-A 667 376 diazotací aminu vzorce VIII a následnou kondenzací produktu s kondenzační složkou

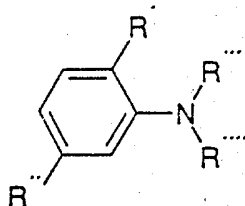


Další provedení podle předkládaného vynálezu se tedy týká zlepšeného způsobu přípravy ftalimidylových azobarviv vzorce X



kde R' je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxy skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem halogenu, kyanoskupinou, fenylovou skupinou, -Y-alkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku nebo -Y-fenylovou skupinou; R'' je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, atom halogenu, skupina -NH-COR^v nebo skupina -O-SO₂-R^v; R''' je alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná hydroxylovou skupinou, kyanoskupinou, vinylovou skupinou, fenylovou skupinou, atomem halogenu, -X-fenylovou skupinou nebo -X-alkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, kde -X-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku může být substituovaná atomem halogenu nebo kyanoskupinou a -X-fenylová skupina může být substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu; R^{iv} je atom vodíku nebo nezávisle na R''' může mít význam R''' , kdy R''' a R^{iv} společně se spojujícím atomem dusíku mohou být také heterocyklická skupina; R^v je alkylová skupina

obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem halogenu, fenylovou skupinou, kyanoskupinou nebo alkoxykupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; R'' je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem halogenu, kyanoskupinou nebo fenylovou skupinou, kde fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu; Y je můstek vzorce $-O-$, $-S-$ nebo $-SO_2-$, a X je můstek vzorce $-O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)O-$ nebo $-O-C(O)NH-$, kdy způsob zahrnuje kondenzaci kondenzační složky s diazotovaným aminem způsobem, který je známý, pomocí diazotace aminu VIII a následné kondenzace s kondenzační složkou



s výhodou způsobem popsáním v EP-A 667 376.

Například ze sloučenin vzorce XI se mohou také připravit benzimidazolonové pigmenty. V závislosti na vybrané kondenzační složce se mohou získat „žluté pigmenty“ nebo „červené pigmenty“. Například sloučenina vzorce IX, kde R^7 je atom vodíku, a diketen nebo ethylacetát poskytují kondenzační složku 5-acetoacetylaminobenzimidazolon VII, který, pokud se kondenzuje s diazotovanou sloučeninou vzorce II připravenou podle vynálezu, poskytne žluté nebo oranžové benzimidazolonové pigmenty. Sloučenina IX, kde R^7 je také atom vodíku, a 5-hydroxy-3-naftoová kyselina/ PCl_5 nebo 2-hydroxy-3-naftoylchlorid, poskytne důležitou kondenzační složku červené série, kterou je 5-

(2'-hydroxy-3'-naftoyl)aminobenzimidazolon, která, pokud se kondenzuje s diazotovanou aminosloučeninou vzorce II připravenou podle předkládaného vynálezu, obvykle poskytne červené nebo hnědé benzimidazolonové pigmenty (Herbst/Hunger, Industrielle Organische Pigmente, druhé vydání 1995, kapitola 2.8, zejména strany 355-358).

Obecný způsob přípravy azosloučenin, jako jsou monoazosloučeniny, zejména monoazo žluté a oranžové pigmenty, diazosloučenin a tak dále, a také vlastnosti a možná použití azosloučenin připravených podle předkládaného vynálezu jsou obsáhle popsány ve výše zmíněné knize Hunger/Herbst, například v kapitole 2.3 a kapitole 2.8.2 - 2.8.4.

Způsob podle předkládaného vynálezu je výhodný v tom, že se pomocí něj mohou připravit málo rozpustné aromatické aminy v téměř kvantitativních výtěžcích ekonomicky vhodným způsobem. Komplikované kroky a použití rozpouštědel, které jsou nevhodné z hlediska zdraví a bezpečnosti pracovníků nejsou nutné. Pomocí tohoto způsobu lze snadněji získat azosloučeniny, zejména monoazosloučeniny a benzimidazolonové pigmenty.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

0,002 g vanadičnanu amonného a 4 g granulí oxidu hlinitého obsahujícího 0,5 % hmotnostního kovového palladia o velikosti částic 3,2 mm (od společnosti Acros Organics) se přidá k suspenzi skládající se z 250 ml methanolu a 9,6 g 4-nitroftalimidu. Po nahrazení vzduchu dusíkem se při atmosférickém tlaku dusík nahradí vodíkem a suspenze se míchá při teplotě místnosti 43 hodin. Během této doby se absorbuje 97,6 % teoretického množství vodíku (vzhledem k nitroftalimidu). Získaná suspenze

se potom přefiltruje přes síto o šíři oka 1 mm. Materiál zadržený na sítu se promyje methanolem a methanol se potom odstraní ze spojených methanolových fází pomocí odpaření na rotační odparce. Po sušení při 60 °C za sníženého tlaku (12,5 kPa) se získá 8,1 g (100 %) 4-aminoftalimidu.

Příklad 2

0,002 g vanadičnanu amonného a 4 g granulí oxidu hlinitého obsahujícího 0,5 % hmotnostního kovového palladia o velikosti částic 3,2 mm (jako v příkladu 1) se přidá k suspenzi skládající se z 250 ml vody a 9,6 g 4-nitroftalimidu. Po nahrazení vzduchu dusíkem se při atmosférickém tlaku dusík nahradí vodíkem a suspenze se míchá při teplotě místnosti 20 hodin. Během této doby se absorbuje 100,6 % teoretického množství vodíku (vzhledem k nitroftalimidu). Získaná suspenze se potom přefiltruje přes síto o šíři oka 1 mm. Materiál zadržený na sítu se promyje vodou a voda se potom ze spojených vodných fází odfiltruje přes filtrační papír. Po sušení při 80 °C za sníženého tlaku (12,5 kPa) se získá 8,0 g (99 %) 4-aminoftalimidu.

Příklad 3

0,01 g vanadičnanu amonného a 20 g granulí oxidu hlinitého obsahujícího 0,5 % hmotnostního kovového palladia o velikosti částic 3,2 mm (jako v příkladu 1) se přidá k suspenzi skládající se z 250 ml vody a 36 g 4-nitroftalimidu. Po nahrazení vzduchu dusíkem se při atmosférickém tlaku dusík nahradí vodíkem a suspenze se míchá při teplotě místnosti 20 hodin. Během této doby se absorbuje 101,2 % teoretického množství vodíku (vzhledem k nitroftalimidu). Získaná suspenze se potom prosije přes síto o šíři oka 1 mm. Materiál zadržený na sítu se promyje 100 ml vody. Získaná žlutá suspenze obsahující 4-

aminoftalimid se doplní 61 ml kyseliny chlorovodíkové (37 %) a míchá se přes noc při teplotě místnosti. Získaná šedavě žlutá suspenze se ochladí na 5 °C a přidá se 46,2 ml vodného 4N roztoku dusitanu sodného. Po 30 minutách se směs filtruje za sání přes filtr a zbytek se promyje 50 ml vody.

Jedna třetina roztoku získané diazoniové soli se při teplotě místnosti přikape ke směsi 14,5 g 4-acetaminoacetoacetanilidu, 140 ml vody a 7,6 g 30% (hmotnostně) roztoku hydroxidu sodného, přičemž se pH udržuje na konstantní hodnotě pomocí přidávání roztoku hydroxidu sodného. Pigment se získá ve formě žluté suspenze. Směs se míchá při teplotě místnosti další 3 hodiny. Jemná suspenze pigmentu se nakonec filtruje přes sací filtr. Zbytek se promyje 1500 ml vody a suší se při 60 °C za tlaku 12,5 kPa. Získá se 23,7 g (94 %) žlutého pigmentu.

Příklad 4

0,005 g vanadičnanu amonného a 2,5 g extrudátu oxidu titaničitého obsahujícího 1 % (hmotnostně) kovového palladia o velikosti částic 3 mm (od společnosti Johnson Matthey) se přidá k suspenzi obsahující 250 ml vody a 10,3 g 4-nitro-N-methylftalimidu. Po nahrazení vzduchu dusíkem se při atmosférickém tlaku dusík nahradí vodíkem a suspenze se míchá při teplotě 63 °C 75 hodin. Během této doby se absorbuje 104 % teoretického množství vodíku (vzhledem k 4-nitro-N-methylftalimidu). Získaná suspenze se potom přefiltruje přes síto o šíři oka 1 mm. Materiál zadržený na sítu se promyje 50 ml vody a spojené vodné fáze se potom filtrují přes filtrační papír a promyjí se 50 ml vody. Po sušení při 80 °C za sníženého tlaku (12,5 kPa) se získá 8,3 g (94 %) 4-amino-N-methylftalimidu. Čistota určená pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie je 98 %.

Příklad 5

0,001 g vanadičnanu amonného a 0,5 g extrudátu oxidu titaničitého obsahujícího 1 % (hmotnostně) kovového palladia o velikosti částic 3 mm (od společnosti Johnson Matthey) se přidá k suspenzi obsahující 50 ml vody a 2,2 g 4-nitro-N-ethylftalimidu. Po nahrazení vzduchu dusíkem se při atmosférickém tlaku dusík nahradí vodíkem a suspenze se míchá při teplotě 65 °C 42 hodin. Během této doby se absorbuje 95 % teoretického množství vodíku (vzhledem k 4-nitro-N-ethylftalimidu). Získaná suspenze se potom prosije přes síto o šíři oka 1 mm. Materiál zadržený na sítu se promyje 50 ml vody a spojené vodné fáze se potom filtrují přes filtrační papír a promyjí se 250 ml vody. Po sušení při 80 °C za sníženého tlaku (12,5 kPa) se získá 1,6 g (84 %) 4-amino-N-ethylftalimidu.

Příklad 6

0,001 g vanadičnanu amonného a 0,5 g extrudátu oxidu titaničitého obsahujícího 1 % (hmotnostně) kovového palladia o velikosti částic 3 mm (od společnosti Johnson Matthey) se přidá k suspenzi obsahující 50 ml vody a 2,5 g 4-nitro-N-butylftalimidu. Po nahrazení vzduchu dusíkem se při atmosférickém tlaku dusík nahradí vodíkem a suspenze se míchá při teplotě 65 °C 68 hodin. Během této doby se absorbuje 97 % teoretického množství vodíku (vzhledem k 4-nitro-N-butylftalimidu). Získaná suspenze se potom prosije přes síto o šíři oka 1 mm. Materiál zadržený na sítu se promyje 50 ml vody a spojené vodné fáze se potom filtrují přes filtrační papír a promyjí se 250 ml vody. Po sušení při 80 °C za sníženého tlaku (12,5 kPa) se získá 1,7 g (80 %) 4-amino-N-butylftalimidu.

Příklad 7

0,001 g vanadičnanu amonného a 0,5 g extrudátu oxidu titaničitého obsahujícího 1 % hmotnostní kovového palladia o velikosti částic 3 mm (od společnosti Johnson Matthey) se přidá k suspenzi obsahující 50 ml vody a 2,3 g 4-nitro-N-isopropylftalimidu. Po nahrazení vzduchu dusíkem se při atmosférickém tlaku dusík nahradí vodíkem a suspenze se míchá při teplotě 65 °C 71 hodin. Během této doby se absorbuje 102 % teoretického množství vodíku (vzhledem k 4-nitro-N-isopropylftalimidu). Získaná suspenze se potom prosije přes síto o šíři oka 1 mm. Materiál zadržený na sítu se promyje 50 ml vody a spojené vodné fáze se potom filtrují přes filtrační papír a promyjí se 1000 ml vody. Po sušení při 80 °C za sníženého tlaku (12,5 kPa) se získá 1,2 g (57 %) 4-amino-N-isopropylftalimidu.

Příklad 8

0,001 g vanadičnanu amonného a 0,5 g extrudátu oxidu titaničitého obsahujícího 1 % (hmotnostně) kovového palladia o velikosti částic 3 mm (od společnosti Johnson Matthey) se přidá k suspenzi obsahující 50 ml vody a 1,9 g 3-nitroftalimidu. Po nahrazení vzduchu dusíkem se při atmosférickém tlaku dusík nahradí vodíkem a suspenze se míchá při teplotě 60 °C 17 hodin. Během této doby se absorbuje 102 % teoretického množství vodíku (vzhledem k 3-nitroftalimidu). Získaná suspenze se potom prosije přes síto o šíři oka 1 mm. Materiál zadržený na sítu se promyje 50 ml vody a spojené vodné fáze se potom filtrují přes filtrační papír a promyjí se 250 ml vody. Po sušení při 80 °C za sníženého tlaku (12,5 kPa) se získá 1,2 g (74 %) 3-aminoftalimidu.

Příklad 9

0,001 g vanadičnanu amonného a 0,5 g extrudátu oxidu titaničitého obsahujícího 1 % (hmotnostně) kovového palladia o velikosti částic 3 mm (od společnosti Johnson Matthey) se přidá k suspenzi obsahující 50 ml vody a 1,8 g 5-nitrobenzimidazolonu. Po nahrazení vzduchu dusíkem se při atmosférickém tlaku dusík nahradí vodíkem a suspenze se míchá při teplotě 60 °C 34 hodin. Během této doby se absorbuje 102 % teoretického množství vodíku (vzhledem k 5-nitrobenzimidazolonu). Získaná suspenze se potom prosije přes síto o šíři oka 1 mm. Materiál zadržený na sítu se promyje 50 ml vody a spojené vodné fáze se potom filtrují přes filtrační papír a promyjí se 250 ml vody. Po sušení při 80 °C za sníženého tlaku (12,5 kPa) se získá 1,2 g (79 %) 5-amino-benzimidazolonu.

Příklad 10

0,01 g vanadičnanu amonného a 5 g extrudátu oxidu titaničitého obsahujícího 1 % (hmotnostně) kovového palladia o velikosti částic 3 mm (od společnosti Johnson Matthey) se přidá k suspenzi obsahující 500 ml vody a 19,3 g 5-methyl-6-nitrobenzimidazolonu. Po nahrazení vzduchu dusíkem se při atmosférickém tlaku dusík nahradí vodíkem a suspenze se míchá při teplotě 65 °C 78 hodin. Během této doby se absorbuje 105 % teoretického množství vodíku (vzhledem k 5-methyl-6-nitrobenzimidazolonu). Získaná suspenze se potom prosije přes síto o šíři oka 1 mm. Materiál zadržený na sítu se promyje 100 ml vody a spojené vodné fáze se potom filtrují přes filtrační papír a promyjí se 50 ml vody. Po sušení při 80 °C za sníženého tlaku (12,5 kPa) se získá 15,1 g (93 %) 5-amino-6-methylbenzimidazolonu.

Příklad 11

0,01 g vanadičnanu amonného a 8 g extrudátu oxidu hlinitého obsahujícího 0,5 % (hmotnostně) kovové platiny o velikosti částic 3,2 mm (od společnosti Acros Organics) se přidá k suspenzi obsahující 200 ml vody a 21,4 g 5-chlor-6-nitrobenzimidazolonu. Po nahrazení vzduchu dusíkem se při atmosférickém tlaku dusík nahradí vodíkem a suspenze se míchá při teplotě 65 °C. Když se spotřebuje 85 % teoretického množství vodíku, přidá se dalších 50 ml vody, čímž se zlepší míchatelnost a směs se potom míchá při stejné teplotě v atmosféře vodíku celkem 98 hodin. Během této doby se absorbuje 97 % teoretického množství vodíku (vzhledem k 5-chlor-6-nitrobenzimidazolonu). Získaná suspenze se potom prosije přes síto o šíři oka 1 mm. Materiál zadržený na sítu se promyje 50 ml vody a spojené vodné fáze se potom filtrují přes filtrační papír a promyjí se 100 ml vody. Po sušení při 80 °C za sníženého tlaku (12,5 kPa) se získá 17,5 g (95 %) 5-amino-6-chlorbenzimidazolonu. Podle NMR jsou přítomny pouze stopy 5-aminobenzimidazolonu.

Příklad 12

0,002 g vanadičnanu amonného a 2 g extrudátu oxidu titaničitého obsahujícího 1 % (hmotnostně) kovového palladia o velikosti částic 3 mm (od společnosti Johnson Matthey) se přidá k suspenzi obsahující 250 ml vody a 13,3 g N-(4-nitrofenyl)ftalimidu. Po nahrazení vzduchu dusíkem se při atmosférickém tlaku dusík nahradí vodíkem a suspenze se míchá při teplotě 60 °C. Když se spotřebuje 40 % teoretického množství vodíku (po 42 hodinách), suspenze se převede společně s katalyzátorem do autoklávu a potom se míchá při 100 °C při tlaku vodíku 1 MPa dalších 21 hodin. Během této doby se absorbuje 115 % teoretického množství vodíku (vzhledem k N-(4-nitrofenyl)ftalimidu). Po ochlazení na teplotu místnosti se získaná suspenze prosije přes síto o šíři

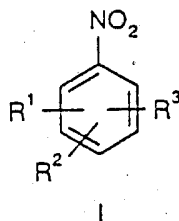
11.07.00

oka 1 mm. Materiál zadržný na sítu se promyje 50 ml vody a spojené vodné fáze se potom filtrují přes filtrační papír a promyjí se 250 ml vody. Po sušení při 30 °C za sníženého tlaku (12,5 kPa) se získá 9,4 g (80 %) N-(4-aminofenyl)ftalimidu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy málo rozpustných aromatických aminů, vyznačující se tím, že zahrnuje katalytickou hydrogenaci odpovídajících aromatických nitrosloučenin v přítomnosti vodíku, rozpouštědla a katalyzátoru, který má velikost částic nejméně 0,5 mm, kde vybranou aromatickou nitrosloučeninou je sloučenina, jejíž odpovídající amin je za reakčních podmínek hydrogenace rozpustný v použitém rozpouštědle v rozsahu maximálně 50 % hmotnostních.

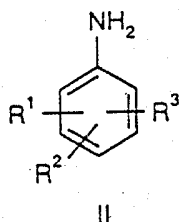
2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že použitou aromatickou nitrosloučeninou je sloučenina vzorce I



kde R^1 , R^2 a R^3 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, jako je atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, zejména atom chloru nebo atom bromu, nitroskupina, skupina $-SO_3H$, skupina $-COOH$, alkylová skupina obsahující 1 až 18 atomů uhlíku, alkoxykupina obsahující 1 až 18 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 1 až 18 atomů uhlíku, alkylaminoskupina obsahující 1 až 18 atomů uhlíku, alkylmerkaptoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 18 atomů uhlíku, alkylaminokarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 18 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, kyanoskupina, trifluormethyllová skupina, skupina $-NH-C(O)-NH$, $-NH-C(O)-$ alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku nebo pětičlenný nebo

šestičlenný heterocyklický zbytek a R a R', pokud jsou vzájemně v ortho poloze, společně s kruhovými atomy uhlíku, které jsou k nim připojeny, mohou také tvořit pětičlenný nebo šestičlenný karbocyklický nebo heterocyklický kruh,

kdy množství nitrosloučeniny vzorce I je na základě použitého rozpouštědla vybráno tak, aby se v rozpouštědle za vybraných reakčních podmínek rozpustilo nejvýše 50 % hmotnostních vznikajícího málo rozpustného aminu vzorce II



3. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 nebo 2, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že se v rozpouštědle za vybraných reakčních podmínek rozpustí nejvýše 20 % hmotnostních málo rozpustného aminu vzorce II.

4. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že použitým katalyzátorem je katalyzátor zakotvený na nosiči nebo katalyzátor, který není zakotvený na nosiči, ve formě granulí, extrudátů, válečků, kuliček nebo vloček.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že katalyzátor obsahuje jako aktivní složku nejméně jeden kov nebo sloučeninu kovu zahrnující prvky vybrané ze skupiny, kterou tvoří platina, palladium, nikl, rhodium, ruthenium, iridium a měď, přičemž, pokud je to vhodné, aktivní složka může obsahovat příměsi.

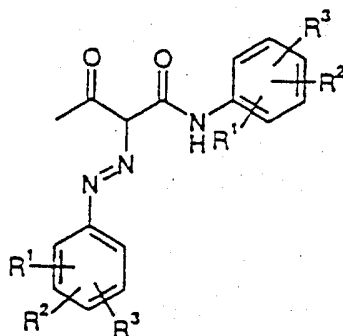
6. Způsob podle kteréhokoli z nároků 4 nebo 5, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že nosičem použitým u katalyzátorů za-

kotvených na nosiči je uhlík, oxid hlinitý, oxid titaničitý, oxid křemičitý, uhličitan vápenatý, síran barnatý, oxid zirkoničitý, oxid niobičný, oxid zinečnatý, hlinítokřemičitan nebo spinel.

7. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 6, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že se reakce provádí při teplotě v rozmezí 0 až 200 °C a/nebo tlaku $0,8 \cdot 10^5$ až 10^7 Pa.

8. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 7, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že použitým rozpouštědlem je voda, alkohol obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, nesubstituovaný nebo substituovaný alifatický uhlovodík obsahující 5 až 16 atomů uhlíku nebo nesubstituovaný nebo substituovaný aromatický uhlovodík obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, ether, ester nebo jejich směs.

9. Způsob přípravy azosloučeniny vzorce V



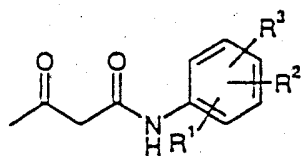
V

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje

(a) hydrogenaci nitrosloučeniny vzorce I podle nároku 2, kde množství nitrosloučeniny vzorce I je na základě použitého rozpouštědla vybráno tak, že se za reakčních podmínek v rozpouštědle rozpustí nejvýše 50 % hmotnostních vznikajícího málo rozpustného aminu II a

(b) diazotaci aminu vzorce II známým způsobem a

(c) následnou kondenzací diazotovaného aminu vzorce II se sloučeninou obsahující aktivní vazbu CH známým způsobem, kdy sloučeninou obsahující aktivní vazbu CH je acetoacetarylid vzorce VI



VI

10. Způsob přípravy azosloučeniny V podle nároku 9, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že zahrnuje

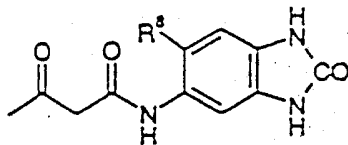
(a) hydrogenaci nitrosloučeniny vzorce I v rozpouštědle v přítomnosti katalyzátoru a vodíku, kdy je množství nitrosloučeniny vzorce I vybráno na základě použitého rozpouštědla tak, že se za reakčních podmínek v rozpouštědle rozpustí nejvýše 50 % hmotnostních vznikajícího málo rozpustného aminu a

(b) diazotaci vznikajícího málo rozpustného aminu vzorce II známým způsobem a následnou kondenzací diazotovaného aminu s acetoacetarylidem VI.

11. Způsob přípravy azosloučeniny vzorce V podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje

(a) hydrogenaci nitrosloučeniny vzorce I, kde R^1 , R^2 a R^3 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, atom chloru, methylová skupina, trifluormethylová skupina, karboxylová skupina nebo nitroskupina, v rozpouštědle v přítomnosti katalyzátoru a vodíku, kde množství nitrosloučeniny je na základě použitého rozpouštědla vybráno tak, že se za reakčních podmínek v rozpouštědle rozpustí nejvýše 50 % hmotnostních vznikajícího málo rozpustného aminu II a

(b) diazotaci vznikajícího málo rozpustného aminu vzorce II, s výhodou přímo, v suspenzi získané v kroku (a) známým způsobem a následnou kondenzací diazotovaného aminu s 5-acetoacetylaminobenzimidazolou VII

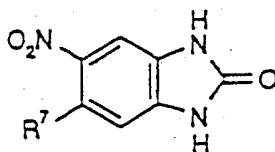


VII

kde R^5 je atom vodíku, atom halogenu, s výhodou atom chloru nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou methylová skupina.

12. Způsob přípravy azosloučeniny vzorce V podle nároku 9, vyznačující se tím, že zahrnuje

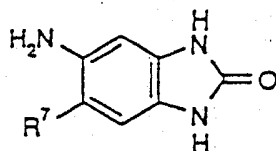
(a) hydrogenaci nitrosloučeniny vzorce IV



IV

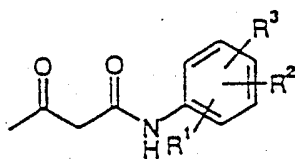
kde R^7 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nitro skupina nebo skupina $-NHR^8$, kde R^8 je atom vodíku nebo acetylová skupina, v rozpouštědle v přítomnosti katalyzátoru a vodíku, kdy je množství nitrosloučeniny na základě použitého rozpouštědla vybráno tak, že se za reakčních podmínek v rozpouštědle rozpustí nejvýše 50 % hmotnostních vznikajícího málo rozpustného aminu IX a

(b) diazotaci získaného málo rozpustného aminu vzorce IX



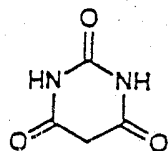
IX

s výhodou přímo, v suspenzi získané v kroku (a) známým způsobem a následnou kondenzací diazotovaného aminu buď s acetoacetylidem VI



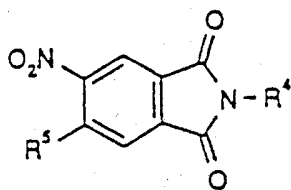
VI

nebo s barbiturovou kyselinou



13. Způsob přípravy azosloučeniny vzorce V podle nároku 9, vyznačující se tím, že zahrnuje:

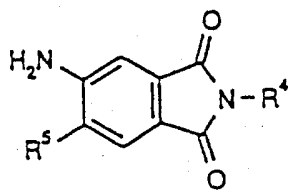
(a) hydrogenaci nitrosloučeniny vzorce III



III

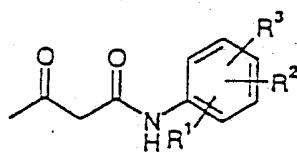
kde R⁴ a R⁵ jsou atom vodíku, v rozpouštědle v přítomnosti katalyzátoru a vodíku, kdy je množství nitrosloučeniny na základě použitého rozpouštědla vybráno tak, že se za reakčních podmínek v rozpouštědle rozpustí nejvýše 50 % hmotnostních vznikajícího málo rozpustného aminu vzorce VIII a

(b) diazotací získaného málo rozpustného aminu vzorce VIII



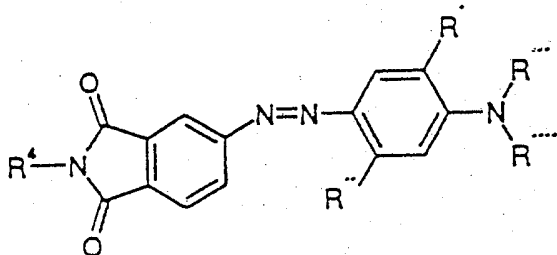
VIII

kde R^4 a R^5 jsou atom vodíku, s výhodou přímo v suspenzi získané v kroku (a) známým způsobem a následnou kondenzací diazotovaného aminu s acetoacetarylidem VI



VI

14. Způsob přípravy ftalimidového azobarviva vzorce X

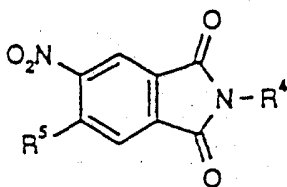


X

kde R^4 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, R' je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxy skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem halogenu, kyanoskupinou, fenylovou skupinou, -Y-alkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku nebo -Y-fenylovou skupinou; R'' je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, atom halogenu, skupina -NH-COR^v nebo skupina -O-SO₂R^v; R''' je alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo

substituovaná hydroxylovou skupinou, kyanoskupinou, vinylovou skupinou, fenylovou skupinou, atomem halogenu, -X-fenylovou skupinou nebo -X-alkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, kde -X-alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku může být substituovaná atomem halogenu nebo kyanoskupinou a -X-fenylová skupina může být substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu; $R^{''''}$ je atom vodíku nebo nezávisle na $R^{'''}$ může mít význam $R^{'''}$, kdy $R^{'''}$ a $R^{''''}$ společně se spojujícím atomem dusíku, mohou být také heterocyklická skupina; R^v je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem halogenu, fenylovou skupinou, kyanoskupinou nebo alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; R^{vi} je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem halogenu, kyanoskupinou nebo fenylovou skupinou, kde fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu; Y je můstek vzorce -O-, -S- nebo -SO-, a X je můstek vzorce -O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)O- nebo -O-C(O)NH-, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že zahrnuje

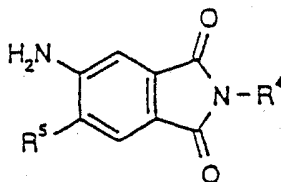
(a) hydrogenaci nitrosloučeniny vzorce III



III

kde R^4 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a R^5 je atom vodíku,

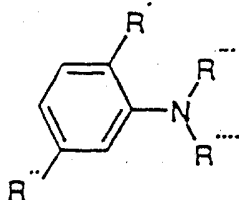
v rozpouštědle v přítomnosti katalyzátoru a vodíku, kdy množství nitrosloučeniny je na základě použitého rozpouštědla vybráno tak, že se za reakčních podmínek v rozpouštědle rozpustí nejvýše 50 % hmotnostních vznikajícího málo rozpustného aminu vzorce VIII



VIII

kde R^4 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a R^5 je atom vodíku a

(b) diazotaci získaného málo rozpustného aminu vzorce VII kondenzací kondenzační složky s diazotovaným aminem známým způsobem pomocí diazotace aminu vzorce VIII připraveného podle nároku 12 a jeho následné kondenzace s kondenzační složkou



15. Použití málo rozpustné aromatické sloučeniny připravené z odpovídající aromatické nitrosloučeniny podle nároku 1 pomocí katalytické hydrogenace aromatické nitrosloučeniny v přítomnosti vodíku, rozpouštědla a katalyzátoru o velikosti částic nejméně 0,5 mm, kdy vybranou aromatickou nitrosloučeninou je sloučenina, jejíž odpovídající amin je v použitém rozpouštědle za reakčních podmínek hydrogenace rozpustný v rozsahu nejvýše 50 % hmotnostních, pro přípravu azosloučeniny, s výhodou monoazosloučeniny nebo benzimidazolového pigmentu, pomocí diazotace a kondenzace známým způsobem.