PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.01.2008**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.07.2009**

(Věstník č. 28/2009)

(21) Číslo dokumentu:

2008-8

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07C 229/40 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, a. s, Praha 10, CZ

(72) Původce:

Jirman Josef Ing. CSc., Praha 10, CZ

Junek Richard Mgr., Praha 10, CZ

(74) Zástupce:

ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy lumiracoxibu

(57) Anotace:

Způsob přípravy 2-(2-(2-chlor-6-fluorfenylamino)-5-methylfenyl)octové kyseliny ve třech reakčních stupních, zahrnující cyklizaci 2-chlor-6-fluorfenyl-4'-methylfenylaminu na 1-(2-chlor-6-fluorfenyl)-5-methylindolin-2,3-dion, dále jeho alkalickou hydrolýzu na 2-(2-(2-chlor-6-fluorfenylamino)-5-methylfenyl)-2-oxooctovou kyselinu, respektive její sůl, a její redukci na 2-(2-(2-chlor-6-fluorfenylamino)-5-methylfenyl)octovou kyselinu.

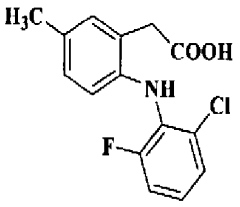
CZ 2008 - 8 A3

UG-U1-08

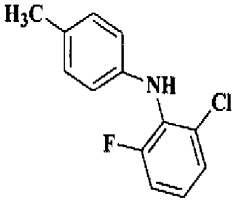
ZPŮSOB PŘÍPRAVY LUMIRACOXIBU

OBLAST TECHNIKY

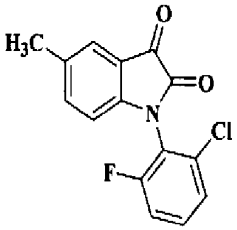
Vynález se týká nového způsobu provedení přípravy 2-(2-(2-chlor-6-fluorfenylamino)-5-methylfenyl)octové kyseliny vzorce I z 2-chlor-6-fluorfenyl-4′-methylfenylaminu vzorce II třístupňovou syntézou zahrnující cyklizaci na 1-(2-chlor-6-fluorfenyl)-5-methylindolin-2,3-dion vzorce III, alkalickou hydrolýzu na sůl kyseliny 5-methyl-2-(2-chlor-6-fluoranilino)-2-oxofenyloctové vzorce IV a redukci na žádaný produkt (I).



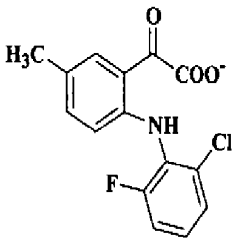
vzorec I



vzorec II



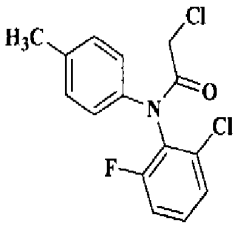
vzorec III



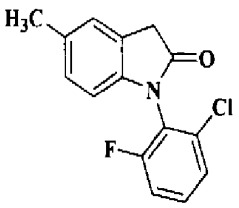
vzorec IV

DOSAVADNÍ STAV TECHNIKY

V původní patentové literatuře (EP 1 007 505, WO 99/11605) je popisován složitý osmistupňový postup přípravy lumiracoxibu. Patentové přihlášky (WO 01/23346, WO 03/039599) popisují přípravu lumiracoxibu vycházející z 2-chlor-6-fluorfenyl-4′-methylfenylaminu (II), který je podroben cyklizační reakci, kdy v prvním stupni reaguje amin (II) s chloracetylchloridem, kterého je cca 125 % teoretického množství, v propan-2-olu za vzniku 2-chlor-*N*-(2-chlor-6-fluorfenyl)-*N*-4-tolylacetamidu vzorce V. Ve stupni druhém je meziprodukt (V) podroben reakci s chloridem hlinitým, kterého je cca 130 % teorie, za vysoké teploty. Následnou alkalickou hydrolýzou 1-(2-chlor-6-fluorfenyl)-5-methylindolin-2-onu vzorce VI louhem, kterého je cca 300 % teoretického množství, ve směsi ethanol/voda byla získána 2-(2-(2-chlor-6-fluorfenylamino)-5-methylfenyl)octová kyselina (I) v celkovém výtěžku těchto tří stupňů cca 59 %.



vzorec V



vzorec VI

U všech dříve publikovaných postupů jsme experimentálně zjistili různé nevýhody. Postup z patentů EP 1 007 505 a WO 99/11605 je velmi složitý a zdlouhavý, což vede k velmi nízkému výtěžku. Druhým postupem lze sice získat produkt v dobrém výtěžku, ale je v syntéze použito toxického a korozivního chloridu hlinitého za extrémní teploty.

PODSTATA VYNÁLEZU

Podstatou vynálezu je nový proces výroby 2-(2-(2-chlor-6-fluorfenylamino)-5-methylfenyl)octové kyseliny, známé pod nechráněným názvem lumiracoxib, třístupňovou syntézou zahrnující cyklizaci oxalylchloridem ve výševroucím organickém rozpouštědle, alkalickou hydrolýzu anorganickou bází nebo kombinací bází se solemi dvoumocných kovů ve směsi organického rozpouštědla a vody a redukci hydrazin hydrátem v alkoholu v alkalickém prostředí (schéma 1).

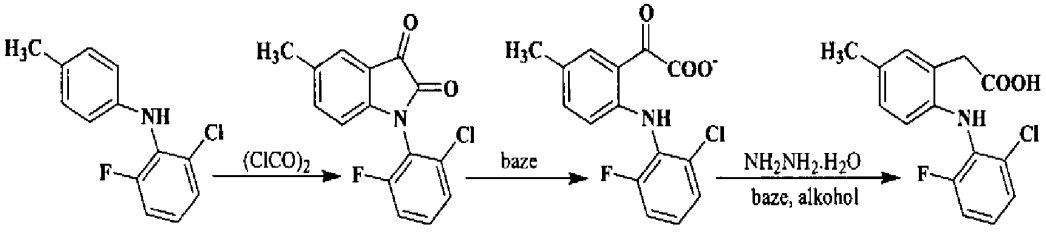


Schéma 1

Organická rozpouštědla používaná v prvním a druhém reakčním stupni zahrnují skupinu aromatických uhlovodíků (toluen, ethylbenzen, xyleny, benzen, nitrobenzen apod.), halogenovaných uhlovodíků (dichlormethan, chloroform) či etherů (diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan apod.). Anorganické báze použitelné pro hydrolýzu ve druhém stupni jsou hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid barnatý, uhličitan sodný, uhličitan draselný, *terc*-butoxid sodný, *terc*-butoxid draselný, amoniak a jejich kombinace. Jako soli dvoumocných kovů lze použít chlorid hořečnatý,

chlorid vápenatý, chlorid barnatý, chlorid zinečnatý či dusičnan strontnatý. Pro vyšší rozpustnost těchto iontů lze použít katalyzátory fázového přenosu jako např. tetrabutylamonium bromid, cetyltrimethylamonium bromid, benzyltriethylamonium chlorid nebo tetrabutylamonium hydrogensíran. Jako rozpouštědlo pro redukci hydrazin hydrátem lze použít níže- i výševroucí, mono- i vícesytné alkoholy jako např. ethanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, butan-2-ol, ethylenglykol, propylenglykol, krátké polyethylenglykoly či glycerol. Jako alkalické činidlo slouží silné báze jako např. hydroxid sodný, hydroxid draselný, *terc*-butoxid sodný či *terc*-butoxid draselný.

Jako výhodné se pro provedení prvního reakčního stupně ukázalo použít jako rozpouštědel aromatických uhlovodíků toluenu, ethylbenzenu, *p*-xylenu a *o*-xylenu, jako zvláště výhodné pak použití toluenu. Jako výhodné se ukázalo provádět reakci při alespoň 70 °C, jako zvlášť výhodné za varu rozpouštědla.

Jako výhodné se pro konkrétní provedení vynálezu v druhém reakčním stupni ukázaly následující báze: hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý a uhličitan draselný, zvláště vhodným pak uhličitan draselný. Jako výhodné se ukázaly kombinace hydroxidu sodného a nebo uhličitanu draselného s chloridem vápenatým, chloridem hořečnatým nebo barnatým. Jako zvláště výhodná pak kombinace uhličitanu draselného s chloridem vápenatým. Jako výhodné se ukázalo použití katalyzátorů fázového přenosu tetrabutylamonium bromidu a benzyltriethylamonium chloridu, jako obzvláště výhodné použití tetrabutylamonium bromidu. Jako výhodné se ukázalo připravit sodné, draselné a vápenaté soli kyseliny 2-(2-(2-chlor-6-fluorfenylamino)-5-methylfenyl)octové (IV), jako zvlášť výhodné soli vápenaté. Pro přípravu vápenaté soli je také výhodné použít připravenou draselnou sůl a z vodného roztoku vysrážet sůl vápenatou chloridem vápenatým. Takto byl získán produkt v nejvyšší čistotě a s nejvyšším výtěžkem. Jako dostačující se ukázalo provádět reakci za laboratorní teploty, jako výhodné při teplotě zvýšené. Obzvláště výhodné se ukázalo provádět reakci při teplotě alespoň 70 °C. Celková reakční doba se pohybuje od 2 do 24 hodin.

Jako výhodné se pro redukci hydrazin hydrátem ukázalo použití rozpouštědel ethanolu, 2-propanolu, ethylenglykolu či krátkých polyethylenglykolů, zvláště vhodný pak byl ethylengylkol a PEG 600. Jako výhodné se ukázalo použití bází hydroxidu sodného a nebo hydroxidu draselného, jako zvláště výhodné se ukázalo použití hydroxidu sodného. Jako

výhodné se ukázalo provádět reakci při teplotě alespoň 70 °C, jako zvlášť výhodné při teplotě 100 °C a vyšší.

Využitím tohoto postupu se podařilo ze syntézy odstranit toxický a korozivní chlorid hlinitý.

Konkrétně lze postup podle vynálezu provádět například takto:

Cyklizace oxalylchloridem probíhá v organickém rozpouštědle za teploty 40 – 70 °C a po vymizení výchozí látky je směs vyhřána na teplotu 100 – 140 °C, při které se oddestiluje přebytečný oxalylchlorid a rozpouštědlo a směs je dále míchána za této vyšší teploty několik hodin. Po dosažení úplné konverze je dále surová reakční směs používána bez dalšího čištění. Pro přípravu soli je surový odparek rozpuštěn ve směsi organického rozpouštědla a vody a k emulzi je přidán roztok báze a popřípadě roztok soli dvoumocného kovu. Směs je míchána za laboratorní nebo mírně zvýšené teploty několik hodin. Po dosažení úplné konverze je produkt v závislosti na druhu vzniklé soli buď získán filtrací reakční směsi a nebo je vodná vrstva oddělena a poté buď odpařena za sníženého tlaku a nebo použita pro přípravu méně rozpustné soli jejím vysrážením z roztoku solí dvoumocného kovu a následnou filtrací. Sůl ve formě pevné látky je rozpuštěna v alkoholu a k roztoku je přidán hydrazin hydrát s bází. Reakční směs je míchána několik hodin za varu rozpouštědla nebo výševroucích alkoholů při teplotě alespoň 100 °C. Po dosažení úplné konverze je směs nalita na ledovou vodu a po filtraci a okyselení je vodný roztok extrahován do organického rozpouštědla, jehož odpařením za sníženého tlaku je získán lumiracoxib.

Předmět vynálezu blíže osvětlí následující příklady.

PŘÍKLADY

Příklad 1:

K roztoku oxalylchloridu (0,110 mol) v (75 ml) toluenu je za laboratorní teploty během 30 minut přidán po kapkách 2-chlor-6-fluorfenyl-4'-methylfenylamin (0,100 mol). Po zahřátí na 60 °C je směs míchána dalších 30 minut. Poté je směs opět zahřána, tentokrát na teplotu 130 °C a za této teploty je oddestilován přebytečný oxalylchlorid a toluen. Nakonec pomalu směs vyhřána až ke 150 °C a za této teploty míchána až do dosažení úplné konverze. Po ochlazení je získána pevná látka, 1-(2-chlor-6-fluorfenyl)-5-methylindolin-2,3-dion v 94,6% výtěžku. ^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ: 2.37 (s, 3H); 6.48 (d, 1H), 7.19-7.27 (m, 1H); 7.35-7.54 (m,

4H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 20.66, 111.01, 115.37, 115.69, 117.71, 119.35, 119.60, 125.91, 126.15, 131.32, 131.46, 134.42, 134.56, 139.04, 148.15, 156.88, 157.19, 161.26, 181.68.

Průběh reakce (konverze látek) byl sledován plynovou chromatografií.

Příklad 2:

1-(2-chlor-6-fluorfenyl)-5-methylindolin-2,3-dion (0,100 mol) je rozpuštěn v (600 ml) toluenu a k roztoku je za laboratorní teploty přidán roztok uhličitanu draselného (0,105 mol) ve (300 ml) vodě. Emulze je poté míchána za teploty 70 °C do dosažení úplné konverze. Po ochlazení je vodná vrstva oddělena a po malých dávkách je přidán roztok chloridu vápenatého (0,105 mol) ve (150 ml) vodě. Vzniklá žlutá sraženina je zfiltrována, promyta vodou a sušena za sníženého tlaku. Po vysušení je získána vápenatá sůl 2-(2-(2-chlor-6-fluorfenylamino)-5-methylfenyl)-2-oxooctové kyseliny jako pevná krystalická látka v 89,3% výtěžku. ^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ: 2.21 (s, 3H); 6.36 (m, 1H), 7.19 (d, 1H); 7.34-7.58 (m, 4H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ: 20.03, 113.39, 115.56, 115.82, 115.89, 125.77, 126.01, 126.06, 127.12, 127.26, 129.26, 131.25, 131.31, 134.17, 135.20, 145.11, 155.98, 159.94, 169.11, 199.74.

Příklad 3:

Vápenatá sůl 2-(2-(2-chlor-6-fluorfenylamino)-5-methylfenyl)-2-oxooctové kyseliny (0,100 mol) je rozpuštěna při teplotě 100 °C v (2000 ml) ethylenglykolu a po přidání hydrazin hydrátu (0,220 mol) a hydroxidu sodného (0,140 mol) je směs míchána do vymizení vzniknuvšího meziproduktu ve formě hydrazonu. Po vychladnutí je směs nalita na ledovou vodu, zfiltrována, okyselena a extrahována do toluenu. Toluenový roztok je odpařen za sníženého tlaku. Surový, ale velmi čistý pevný produkt, 2-(2-(2-chlor-6-fluorfenylamino)-5-methylfenyl)octová kyselina byla získána v 79,7% výtěžku. ^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ: 2.28 (s, 3H); 3.78 (s, 2H), 6.57 (bs, 1H), 6.66 (dd, 1 H), 6.85-7.02 (m, 4H); 7.20 (dt, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ: 20.27, 37.88, 114.44, 114.76, 118.26, 118.31, 121.75, 121.90, 123.27, 126.94, 127.01, 128.55, 129.21, 129.34, 131.16, 131.66, 139.58, 153.08, 157.04, 177.93.

UP 1.08

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy 2-(2-(2-chlor-6-fluorfenylamino)-5-methylfenyl)octové kyseliny ve třech reakčních stupních, vyznačující se tím, že zahrnuje cyklizaci 2-chlor-6-fluorfenyl-4'-methylfenylaminu na 1-(2-chlor-6-fluorfenyl)-5-methylindolin-2,3-dion, dále jeho alkalickou hydrolýzu na 2-(2-(2-chlor-6-fluorfenylamino)-5-methylfenyl)-2-oxooctovou kyselinu, respektive její sůl, a její redukci na 2-(2-(2-chlor-6-fluorfenylamino)-5-methylfenyl)octovou kyselinu

2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že cyklizační reakce se provádí v inertním organickém rozpouštědle pomocí oxalylchloridu.

3. Způsob podle nároků 1 až 2, vyznačující se tím, že se rozpouštědlo i přebytečný oxalylchlorid oddestiluje a reakce se provádí za teploty alespoň 100 °C.

4. Způsob podle nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že jako rozpouštědlo se použije inertní rozpouštědlo jako je toluen, ethylbenzen, xylen nebo jejich směsi.

5. Způsob podle nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že jako rozpouštědlo se použije toluen.

6. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že alkalická hydrolýza se provádí ve dvoufázovém prostředí organického rozpouštědla a vody pomocí anorganické báze.

7. Způsob podle nároku 1 a 6, vyznačující se tím, že jako anorganické báze je použito uhličitanu draselného.

8. Způsob podle nároku 1, 6 a 7, vyznačující se tím, že se produkt čistí převedením na nerozpustnou sůl alkalické zeminy.

9. Způsob podle nároku 1 a 6 až 8, vyznačující se tím, že se produkt čistí převedením na vápenatou sůl pomocí chloridu vápenatého.

10. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se redukce provádí pomocí hydrazin hydrátu v přítomnosti anorganické báze.

11. Způsob podle nároku 1 a 10, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo použije vícefunkční alkohol nebo ether, jako ethylenglykol, propylenglykol, glycerol, polyethylenglykol, polypropylenglykol nebo jejich kopolymer nebo celosolvy.

12. Způsob podle nároku 1, 10 a 11, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo použije ethylenglykol.

13. Způsob podle nároku 1, 10 až 12, vyznačující se tím, že se jako báze použije hydroxid alkalického kovu.

14. Způsob podle nároku 1, 10 až 13, vyznačující se tím, že se jako báze použije hydroxid sodný.