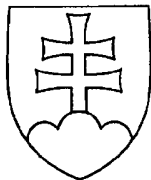


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1436-99**
(22) Dátum podania prihlášky: **14. 4. 1998**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **4. 5. 2006**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2006**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/045 642**
9709686.1
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **18. 4. 1997**
13. 5. 1997
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 7. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **07/2000**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **6. 4. 2006**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US98/08312**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO98/47871**

(11) Číslo dokumentu:

285 037

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.²⁰⁰⁶:

C07D 213/00

C07B 43/00

A61K 31/44

(73) Majiteľ: **MERCK & CO., INC., Rahway, NJ, US;**

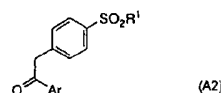
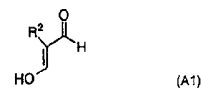
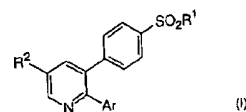
(72) Pôvodca: **Pye Philip J., Rahway, NJ, US;**
Maliakal Ashok, Rahway, NJ, US;
Rossen Kai, Rahway, NJ, US;
Volante Ralph P., Rahway, NJ, US;
Sager Jess, Rahway, NJ, US;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob výroby 2-aryl-3-aryl-5-halogénpyridínov**

(57) Anotácia:

Spôsob výroby 2-aryl-3-aryl-5-halogénpyridínov všeobecného vzorca (I), kde R¹ je CH₃, NH₂, NHC(O)CF₃ alebo NHCH₃; Ar je mono-, di- alebo trisubstituovaný fenyľ alebo pyridinyl alebo ich N-oxid; R² je F, Cl, Br, I, CN alebo azid, kondenzáciou zlúčeniny vzorca (A1) za kyslých podmienok, prípadne v prítomnosti nereaktívneho rozpúšťadla a v prítomnosti amóniového činidla, so zlúčeninou vzorca (A2).



Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka spôsobu výroby niektorých protizápalových zlúčenín. Vynález sa týka najmä spôsobu výroby zlúčenín všeobecného vzorca (I), ktoré sú účinnými inhibítormi cyklooxygenázy-2.

Doterajší stav techniky

Nesteroidné, protizápalové liečivá vykonávajú protizápalovú, analgetickú a antipyretickú aktivitu a inhibujú kontrakcie matrice indukovanej hormónmi a niektoré typy rakovinového rastu inhibíciou prostaglandín G/H syntázy, ktorá je tiež známa ako cyklooxygenáza. Až donedávna bola charakterizovaná len jedna forma cyklooxygenázy, a to forma zodpovedajúca cyklooxygenáze-1 alebo konštitutívnemu enzýmu, ako bol pôvodne identifikovaný v semených vajíčkoch hovädzieho dobytká. Nedávno bol klonovaný, sekvenovaný a charakterizovaný gén, pre druhú inducibilnú formu cyklooxygenázy (cyklooxygenáza-2) z kuračích, myších a ľudských zdrojov. Táto druhá forma cyklooxygenázy, cyklooxygenáza-2, sa rýchlo a ľahko indukuje celým radom látok vrátane mitogénov, endotoxínov, hormónov, cytokínov a rastových faktorov. Pretože prostaglandíny majú tak fyziologickú, ako aj patologickú úlohu, autori vynálezu urobili záver, že konštitutívny enzým, cyklooxygenáza-1, je zodpovedná z väčšej časti za endogénne bazálne uvoľňovanie prostaglandínov, a preto má dôležitú úlohu pri ich fyziologických funkciách, ako je udržiavanie gastrointestinálnej integrity a prietoku krvi obličkami. Autori vynálezu naopak predpokladajú, že indukovateľná forma, cyklooxygenáza-2 je zodpovedná najmä za patologické účinky prostaglandínov, pri ktorých by dochádzalo k rýchlejšej indukcii enzýmu ako odpoveď na látky, ako sú látky spôsobujúce zápal, hormóny, rastové faktory a cytokíny. Selektívny inhibítor cyklooxygenázy-2 bude mať teda podobné protizápalové, antipyretické a analgetické vlastnosti ako bežné nesteroidné protizápalové liečivo a navyše bude mať inhibičné účinky na kontrakcie matrice indukovanej hormónmi a potenciálne protinádorové účinky, ale bude mať zmenšenú schopnosť indukovať niektoré vedľajšie účinky. Takáto zlúčenina by mala mať najmä zníženú gastrointestinálnu toxicitu a zníženú schopnosť vyvolávať vedľajšie účinky v obličkách, znížený vplyv na dobu krvácania a zrejme aj zníženú schopnosť indukovať záchvaty astmy u astmatikov citlivých na aspirín.

WO 96/24585 zverejnená 15. augusta 1996 a WO 96/10012, zverejnená 4. apríla 1996 opisujú spôsoby výroby 2-aryl-3-aryl-pyridínov. Vo vynáleze, ako bude uvedené ďalej, sa pripravujú 2-aryl-3-aryl-pyridíny jednoduchým spôsobom, jednostupňovou kondenzáciou z ľahko dostupných východiskových materiálov. Tento spôsob je preto prekvapivo ľahký a účinnejší, než je tomu pri dosiaľ opísanom spôsobe, pri ktorom bol 2-aryl-3-aryl-pyridín vytváraný postupnou adíciou arylových skupín na centrálny pyridínový kruh. Navyše je spôsob podľa predkladaného vynálezu prekvapivo lepší v tom, že nie sú nutné drahé chemikálie obsahujúce paládium, ani pracovné kroky chránenia/odstraňovania ochranných skupín, ako je tomu v spôsoboch podľa doterajšieho stavu techniky.

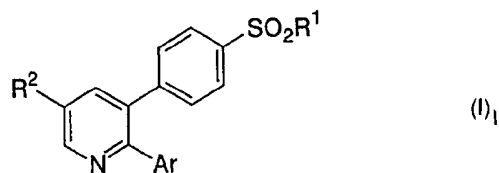
Výroba 2-chlórmalondialdehydu bola prvýkrát uskutočnená Dieckmannom v roku 1904 (W. Dieckmann, L. Platz, *Ber. Deut. Chem. Ges.*, 1904, 37, 4638). Chémia 2-halogénmalondialdehydov bola podrobne zhrnutá v roku 1975 (C. Reichardt a K. Halbritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1975, 14, 86). Tento prehľad neopisuje syntézu pyridínu

s použitím uvedených činidiel. 2-Chlórmalondialdehyd bol podľa literatúry použitý na výrobu pyridínu len raz, a to v nedávno publikovanej patentovej prihláške (F. J. Urban, US 5,206,367, firma Pfizer and Brackeen, M. a Howard, H. R., európska patentová prihláška No. 89307339.5 (EP 0 352 959), firma Pfizer), kde sa chlórmalondialdehyd najskôr premení na 2,3-dichlórakroleín, ktorý sa potom kondenzuje s enaminom odvodeným z 1,3-cyklohexandiónu za získania prstencového pyridínu s výťažkom 28 %.

Posledný súhrnný prehľad syntézy pyridínu a reaktivity (D. Spitzner v *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), str. 286 až 686, diel. E 7b, ed. R. P. Kreher, 1992, Georg Thieme Verlag), neuvádza žiadne príklady použitia halogénmalondialdehydov na syntézu pyridínu. Nitromalondialdehyd bol kondenzovaný s etyl-2-aminokrotonátom za poskytnutia 5-nitropyridínu, ale v nižšom výťažku (35 až 50 %), (J. M. Hoffman a ďalší, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 193 a P. E. Fanta, *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 737). Použitie derivátov etoxykarbonyl-malondialdehydu vedie k vzniku 5-etoxycarbonylpyridínom (S. Torii a ďalší, *Synthesis*, 1986, 400).

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca (I), ktoré sú použiteľné na liečbu zápalov a iných ochorení podmienených cyklooxygenázou-2



kde

R¹ je vybrané zo skupiny, obsahujúcej

- a) CH₃,
- b) NH₂,
- c) NHC(O)CF₃
- d) NHCH₃,

Ar znamená mono-, di- alebo trisubstituovaný fenyl alebo pyridinyl (alebo ich N-oxid), kde substituenty sú vybrané zo skupiny, obsahujúcej

- a) vodík,
- b) halogén,
- c) C₁₋₄alkoxy,
- d) C₁₋₄alkyltio,
- e) CN,
- f) C₁₋₄alkyl,
- g) C₁₋₄fluóalkyl,

R² je vybrané zo skupiny, obsahujúcej

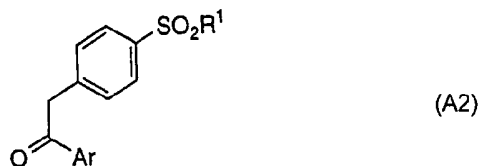
- a) F, Cl, Br, I,
- b) CN,
- c) azid,

ktorý zahŕňa:

kondenzáciu zlúčeniny všeobecného vzorca (A1)



za kyslých podmienok, voliteľne v prítomnosti nereaktívneho rozpúšťadla a v prítomnosti amóniového činidla, so zlúčeninou A2



za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

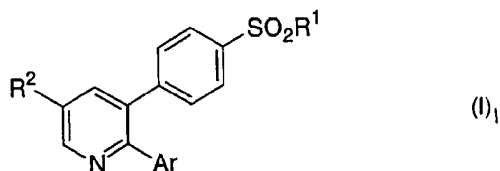
Ako bude odborníkom v danej oblasti techniky zrejme, vo všeobecnosti tieto kyslé podmienky poskytnú už samotné činidlá. Preto použitie nereaktívnej kyseliny nie je nutné. Ale prídanie kyseliny, napríklad ako je kyselina octová alebo propiónová alebo iná karboxylová kyselina, nie je nad rámec vynálezu.

Na účely tejto prihlášky nereaktívnym rozpúšťadlom je napríklad tetrahydrofurán, dioxán, C₁₋₆alkanol a toluén.

Na účely predkladaného vynálezu amóniovým činidlom je amoniak alebo amónne soli, ako je napríklad octan amónny a propionát amónny. Termín amóniové činidlo zahŕňa navyše aj zmes rôznych amóniových činidiel.

Mólový pomer zlúčeniny vzorca (A1) k A2 môže byť typicky od 2 : 1 až 1 : 2, výhodne 1 : 1 až 1 : 5. Typicky je použitý prebytok zlúčeniny vzorca (A1). Mólový pomer zlúčeniny A1 k amóniovému činidlu môže byť typicky od 1 : 1 do 1 : 10. Reakčný krok môže byť výhodne vykonávaný pri teplote v rozpätí 40 až 180 °C, výhodne 80 až 140 °C a reakcia sa ponechá prebiehať v podstate do úplného ukončenia 2 až 18 hodín, typicky 6 až 12 hodín.

V druhom uskutočnení vynálezu poskytuje spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca (I), použiteľnej pri liečbe zápalov a iných ochorení podmienených cyklooxygenázou-



kde

R¹ je vybrané zo skupiny, obsahujúcej

- a) CH₃,
- b) NH₂,
- c) NHC(O)CF₃,
- d) NHCH₃,

Ar znamená mono-, di- alebo trisubstituovaný fenyl alebo pyridinyl (alebo ich N-oxid), kde substituenty sú vybrané zo skupiny, obsahujúcej

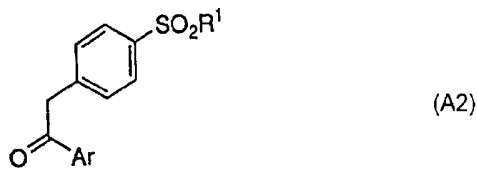
- a) vodík,
- b) halogén,
- c) C₁₋₄alkoxy,
- d) C₁₋₄alkyltio,
- e) CN,
- f) C₁₋₄alkyl,
- g) C₁₋₄fluóralkyl,

R² je vybrané zo skupiny, obsahujúcej

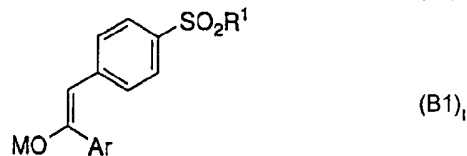
- a) F, Cl, Br, I,
- b) CN,
- c) azid,

ktorý zahŕňa nasledujúce kroky:

- a) na zlúčeninu všeobecného vzorca (A2)



sa v prítomnosti druhého nereaktívneho rozpúšťadla pôsobí silnou bázou za vzniku enolátu všeobecného vzorca (B1)



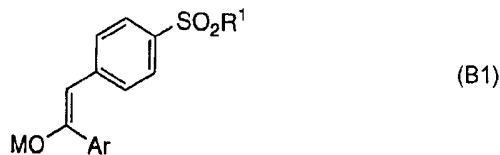
kde M je draslík, lítium alebo sodík.

Podľa tejto prihlášky, silná báza bude zahŕňať lítium-, kálium- alebo natriumdiizopropylamid, lítium-, kálium- alebo natriumbis(trimetylsilyl)amid, lítium-, kálium- alebo natriumhydrid, a lítium-, kálium- alebo natriumamid.

Podľa tejto prihlášky druhým nereaktívnym rozpúšťadlom je napríklad tetrahydrofurán, dioxán, toluén a étery.

Mólový pomer zlúčeniny vzorca A2 k báze môže byť typicky od 1 : 1 do 1 : 1,5. Typické je použitie prebytku bázy. Reakčný krok môže byť uskutočňovaný pri teplote v rozsahu -80 až 40 °C, výhodne -10 až 20 °C a je ukončený za 1 až 3 hodiny, typicky za 1 až 2 hodiny.

b) na zlúčeninu všeobecného vzorca (B1)



sa v prítomnosti tretieho nereaktívneho rozpúšťadla pôsobí zlúčeninou B2



kde R³ je odštiepiteľná skupina, ako je tosyl, mesyl alebo halogén,

a následným zahrievaním v prítomnosti amóniového činidla vznikne zlúčenina všeobecného vzorca (I).

V tejto reakcii, medzi tretie nereaktívne rozpúšťadlo patrí napríklad tetrahydrofurán, toluén a dioxán. Mólový pomer zlúčeniny B1 k 2,3-dichlórákroleínu môže byť typicky od 1 : 1,5 do 1,5 : 1, výhodne 1 : 1 až 1,5. Typicky je použitý prebytok 2,3-dichlórákroleínu. Tento reakčný krok môže byť vykonávaný pri teplote v rozmedzí od 0 do 80 °C, výhodne 20 až 50 °C a je ukončený za 2 až 18 hodín, typicky 4 až 12 hodín.

Čo sa týka obidvoch uskutočnení vynálezu je skupina R² výhodne halogén, najmä F alebo Cl, zvlášť výhodne Cl. Výhodné je, ak skupina R³ je rovnaká ako skupina R².

Čo sa týka obidvoch uskutočnení vynálezu výhodnou podskupinou zlúčenín všeobecného vzorca (I) je skupina zlúčenín, kde Ar je mono- alebo disubstituovaný pyridinyl. Zvlášť výhodné sú izoméry 3-pyridinylu.

Ďalej čo sa týka oboch uskutočnení vynálezu inou výhodnou podskupinou zlúčenín všeobecného vzorca (I) je skupina zlúčenín, kde R¹ je CH₃ alebo NH₂. Všeobecne

CH₃ je výhodné pre špecifickosť vzhľadom na COX-2 a skupina NH₂ je výhodná z hľadiska účinnosti.

Ďalej čo sa týka oboch uskutočnení vynálezu inou výhodnou podskupinou zlúčenín všeobecného vzorca (I) je skupina zlúčenín, kde Ar je nesubstituované alebo substituované skupinou CH₃.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) je použiteľná na zmiernenie bolesti, horúčky a zápalov a radu stavov vrátane reumatickej horúčky, príznakov v súvislosti s chrípkou a inými vírusovými infekciami, nachladnutia, bolesti krížov a bolesti hrdla, bolestivej menštruácie, bolesti hlavy, bolesti zubov, vytknutia a preslenia, bolesti svalov, neuralgie, synovitídy, artritídy vrátane degeneratívnych ochorení kĺbov spôsobených reumatoidnou artritídou (osteoartritída), dny a ankylózne spondylitídy, bursitídy, popálenín, poranenia, stavov po chirurgických a zubárskych zákrokoch. Navyše môže táto zlúčenina inhibovať bunkové neoplastické transformácie a metastatický rast tumorov a môže tak byť použitá pri liečbe nádorových ochorení. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) môžu byť tiež použiteľné na liečenie demencie vrátane presenilnej a senilnej demencie, a najmä demencie spojenj s Alzheimerovou chorobou (t. j. Alzheimerovej demencie).

V dôsledku vysokého účinku na cyklooxygenázu-2 (COX-2) a/alebo selektivity vzhľadom na cyklooxygenázu-2 proti cyklooxygenáze-1 (COX-1), ako je uvedené, sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I) ukázali ako užitočné alternatívy k bežným nesteroidným protizápalovým liečivám (NSAID), najmä v prípadoch, kde môžu byť tieto nesteroidné protizápalové liečivá kontraindikované, ako je tomu u pacientov s peptickými vredmi, gastritídou, miestnou enteritídou, ulceratívnou kolitídou, divertikulitídou alebo s recidivujúcou históriou gastrointestinálnych poškodení; krvácaním do gastrointestinálneho traktu, poruchami koagulácie vrátane anémie, ako je hypoprotrombinémia, hemofília alebo iné ťažkosti spojené s krvácanosťou (vrátane ťažkostí spojených so zničenou alebo nesprávnou funkciou krvných doštičiek); obličkovým ochorením (napríklad nesprávnou funkciou obličiek); u pacientov pred chirurgickým výkonom alebo u pacientov liečených antikoagulantmi; a u pacientov citlivých na astmu indukovanú NSAID.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú inhibítory cyklooxygenázy-2 a sú tak použiteľné na liečenie ochorení podmienených cyklooxygenázou-2 uvedených. Táto účinnosť je ilustrovaná schopnosťou týchto zlúčenín selektívne inhibovať cyklooxygenázu-2 proti cyklooxygenáze-1. V jednom z testov je teda možné demonštrovať schopnosť zlúčenín podľa predkladaného vynálezu liečiť ochorenia podmienené cyklooxygenázou meraním množstva prostaglandínu E₂ (PGE₂) syntetizovaného v prítomnosti kyseliny arachidonovej, cyklooxygenázy-1 alebo cyklooxygenázy-2 a zlúčeniny vzorca (I). Hodnoty IC₅₀ udávajú koncentráciu inhibítora nutnú na zníženie syntézy PGE₂ na 50 % hodnoty v porovnaní s kontrolou bez inhibítora. Na ilustráciu tejto skutočnosti, autori vynálezu zistili, že zlúčeniny uvedené v príkladoch sú viac než stokrát účinnejšie ako inhibítory COX-2 než COX-1. Navyše všetky majú hodnoty IC₅₀ pre COX-2 v rozmedzí 1 nM až 1 mM. Na porovnanie, ibuprofén má hodnotu IC₅₀ pre COX-2 1 mM a indometacín má hodnotu IC₅₀ pre COX-2 približne 100 nM.

Na liečenie akýchkoľvek z týchto ochorení podmienených cyklooxygenázou môžu byť zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podávané orálne, miestne, parenterálne, inhalačným sprejom alebo rektálne v jednotkových dávkach obsahujúcich bežné netoxické farmaceuticky prijateľné nosiče, pomocné látky a vehikulá. Termín parenterálny, ako sa tu používa, zahŕňa subkutánne injekcie, intravenózne, in-

tramuskulárne, intrasternálne injekcie alebo infúzie. Okrem liečenia teplokrvných zvierat, ako sú myši, potkany, kone, hovädzí dobytok, ovce, psy, mačky apod. sú zlúčeniny podľa vynálezu účinné na liečenie ľudí.

Vynález bude teraz ilustrovaný nasledujúcimi neobmedzujúcimi príkladmi, v ktorých, pokiaľ nie je uvedené inak, platí nasledujúce:

(i) všetky operácie boli uskutočňované pri izbovej teplote alebo teplote okolia, t. j. pri teplote v rozmedzí 18 až 25 °C; odparovanie rozpúšťadiel sa uskutočňovalo na rotačnej odparke za zníženého tlaku (600 až 4000 Pa, 4,5 až 30 mm Hg) s teplotou kúpeľa do 60 °C; priebeh reakcií bol sledovaný tenkovrstvovou chromatografiou (TLC) alebo vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou (HPLC) a reakčné doby sa udávajú len na ilustráciu; teploty kúpeľa sú uvádzané ako nekorigované; uvedené teploty kúpeľa sú hodnoty získané pre materiály vyrobené opísaným spôsobom; polymorfizmus môže viesť pri niektorých prípravách k izolácii látok s rôznymi teplotami topenia; štruktúra a čistota všetkých konečných produktov bola overovaná aspoň jednou z nasledujúcich techník: TLC, hmotnostnou spektrometriou, nukleárnou magnetickou rezonanciou (NMR) alebo mikroanalytickými údajmi; výťažky sa uvádzajú len na ilustráciu; pokiaľ sa uvádzajú, údaje NMR sú vo forme hodnôt delta (δ) pre hlavné diagnostické protóny uvedené v dieloch na milión (ppm) vzhľadom na tetrametylsilán (TMS) ako vnútornému štandardu, určených pri 300 MHz alebo 400 MHz s použitím uvedeného rozpúšťadla; bežné skratky používané pre tvar signálov sú: s. singlet; d. dublet; t. triplet; m. multiplet; br. široký; atd.; navyše „Ar“ označuje aromatický signál; chemické symboly majú obvyklé významy, m.h. znamená molekulová hmotnosť.

Nasledujúce skratky majú nasledujúce významy:

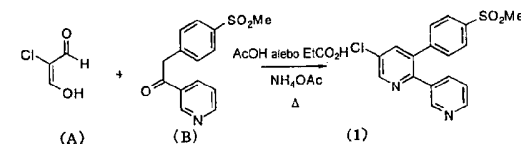
Skratky alkylových skupín

Me	= metyl
Et	= etyl
n-Pr	= normálny propyl
i-Pr	= izopropyl
n-Bu	= normálny butyl
i-Bu	= izobutyl
s-Bu	= sekundárny butyl
t-Bu	= terciárny butyl
c-Pr	= cyklopropyl
c-Bu	= cyklobutyl
c-Pen	= cyklopentyl
c-Hex	= cyklohexyl

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

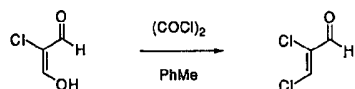
5-Chlór-3-(metylsulfonyl)fenyl-2-(3-pyridyl)pyridín, zlúčenina 1



2-chlórformaldehyd	4,8 g (0,045 mol)
ketón B	5,0 g (0,018 mol)
kyselina propiónová	30 ml
octan amónny	8,4 g (0,11 mol)

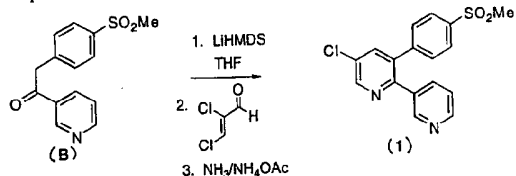
Zmes ketónu B (5,0 g), 2-chlórformaldehydu (4,8 g) a octanu amónneho sa zohriala na 130 °C. Vzniknutá kyse-

lina octová sa odstránila destiláciou a zahrievanie pokračovalo pri 136 °C počas 15 hodín. Reakčná zmes sa alkalizovala uhlíčitom sodným, pridala sa voda a produkt sa extrahoval v dichlórmetáne (2 x 150 ml). Organické vrstvy sa čistili na aktívnom uhlí (Dowex), sušili (MgSO₄) a po odstránení rozpúšťadla vznikla biela tuhá látka zlúčeniny 1 (3,4 g, 55 % výťažok).



2-chlórmalondialdehyd 220 mg (2,1 mmol)
oxalylchlorid 180 ml (2,1 mmol)
toluén 3 ml
N,N-dimetylformamid 20 ml

N,N-Dimetylformamid sa pridal do suspenzie 2-chlór-malondialdehydu (220 mg) v toluéne. Pridal sa oxalylchlorid a reakčná zmes sa miešala až kým nedošlo k úplnému rozpusteniu.



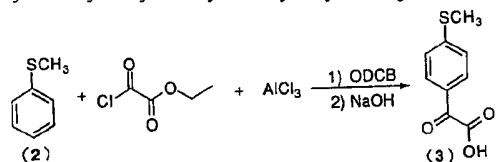
ketón B 500 mg (1,8 mmol)
lítium-bis(trimetylsilyl)amid (1 M v THF) 1,8 ml (1,8 mmol)
tetrahydrofurán 15 ml
2,3-dichlórakroleín v toluéne 2,1 mmol v 3 ml toluénu
octan amónny 1,0 g

Lítium-bis(trimetylsilyl)amid (1,8 ml, 1 M v THF) sa pridal po kvapkách ku ketónu B (500 mg) v THF (15 ml) pri teplote -78 °C. Reakčná zmes sa zohriala na teplotu okolia počas 1 hodiny za vzniku lítiumenolátu zlúčeniny B (pozri všeobecný vzorec (B1)) skôr, ako sa znova ochladila na -78 °C. Pridal sa roztok 2,3-dichlór-akroleínu a teplota sa zvýšila na teplotu miestnosti. Po 1 hodine sa roztokom nechal prebublať plyný amoniak a po 30 minútach sa pridal octan amónny (1 g). Reakčná zmes sa zohriala na 60 °C počas 1 hodiny a vliala sa do vodného hydroxidu sodného (2 M, 100 ml). Produkt sa extrahoval dichlórmetanom (2 x 150 ml), sušil (MgSO₄) a po odstránení rozpúšťadla vznikla zlúčenina 1 (500 mg, 80 %).

Príprava východiskových zlúčenín

Príprava 1

Syntéza kyseliny 4-(metylsulfonyl)fenyloctovej



tioanizol 2 (m.h. = 124,2, d = 1,058) 50,00 g (0,403 mol, 47,3 ml)
etyloxalylchlorid (m.h. = 136,5, d = 1,222) 82,43 g (0,604 mol, 67,5 ml)
chlorid hlinitý (m.h. = 133,3) 75,13 g (0,564 mol)
o-dichlórbenzén (ODCB) 112 ml

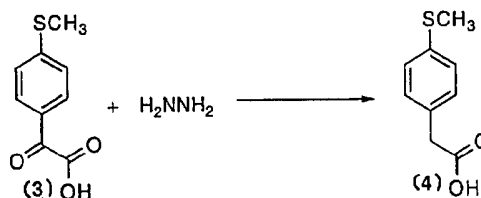
Etyloxalylchlorid a ODCB sa vložili do banky vybavenej prídavným mechanickým miešadlom a ochladili na 0 °C. Pomaly sa pridal AlCl₃. Pridanie AlCl₃ bolo exotermické. Tioanizol 2 sa pridal po kvapkách cez prídavný lie-

vik v priebehu 1,5 h. Reakčná zmes rýchlo stmavla na tmavofialovú. Toto pridávanie bolo tiež exotermické.

Po 1 hodine bola reakcia podľa HPLC ukončená. Reakcia bola ukončená pomalým pridávaním 300 ml 1N HCl pri 0 °C. Po zohriatí na teplotu miestnosti sa pridala voda a ODCB (každé po 50 ml). Vrstvy sa zmiešali a oddelili. Organická (spodná) vrstva sa premyla 1 x 250 ml vody a potom sa sušila nad MgSO₄.

Toto ukončenie reakcie bolo exotermické. V tomto kroku sa farba reakčnej zmesi zmenila z tmavofialovej na svetlozelenú. Vysušený roztok ODCB sa pridal do Mortonovej banky vybavenej mechanickým miešadlom. Pridal sa roztok 1N NaOH (800 ml). Dvojfázová zmes sa energicky miešala a zohriala na 50 °C. Hydrolyza na zlúčeninu 3 sa ukončila v priebehu 2 až 3 hodín podľa HPLC. Vodná fáza obsahujúca produkt sa okamžite previedla do Wolf-Kishnerovej reakcie.

Kyselina 4-(metyltio)fenyloctová

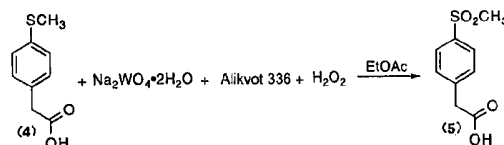


zlúčenina 3 (v 1N NaOH roztoku) (0,402 mol)
hydrazín (m.h. = 32,1, 35 % hmotn. vo vode) 206,14 g (2252 mol, 204 ml)
NaOH (5N roztok) 5 ml

Hydrazín a NaOH sa vložili do Mortonovej banky vybavenej mechanickým miešadlom. Po zohriatí roztoku hydrazínu na 75 °C, sa pridal roztok zlúčeniny 3 v NaOH počas 35 až 40 minút. Po ukončení pridávania sa teplota reakčnej zmesi priviedla do varu pod spätným chladičom a bola udržiavaná počas 5 dní. HPLC ukázala, že reakcia je v tomto bode dokončená na 95 %. Východiskový materiál sa do značnej miery spotreboval za 24 hodín, ale trvalo niekoľko dní, než sa tretí vrchol premenil na zlúčeninu 4. Reakčná zmes sa okysličila koncentrovanou HCl na pH 1,5 a extrahovala EtOAc (1 x 750 ml a 1 x 250 ml). Spojené organické fázy obsahujúce produkt sa premyli 2 x 250 ml 1N HCl.

Okyslením sa farba reakčnej zmesi zmenila na jasnú žltú.

Kyselina 4-(metylsulfonyl)fenyloctová

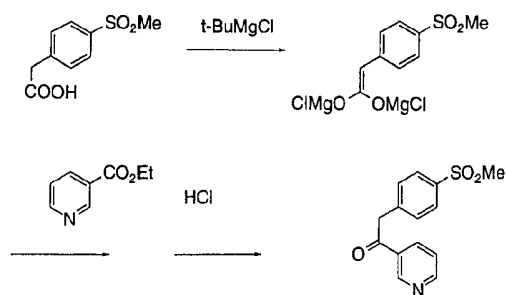


kyselina 4-(metyltio)fenyloctová 4 (m.h. = 182) (0,402 mol)
Na₂WO₄ · H₂O (m.h. = 329,9) 2,64 g (0,008 mol)
Alikvot 336 (m.h. = 404) 8,08 g (0,020 mol)
peroxid vodíka (m.h. = 34,0, 30 % hmotn. vo vode) 136 g (1,200 mol, 123 ml)

Do banky vybavenej mechanickým miešadlom sa vložila zlúčenina 3 (z predchádzajúcej reakcie, v EtOAc), Alikvot 336 a Na₂WO₄·2H₂O (rozpustený v približne 15 ml H₂O). Cez prídavný lievnik sa pomaly pridal peroxid vodíka v priebehu približne 30 minút. Ukončenie reakcie sa sledovalo pomocou HPLC. Reakčná zmes sa premyla 2 x 400 ml

H₂O a sušila nad MgSO₄. Kvantitatívny výťažok v organickej vrstve bol 61,29 g zlúčeniny 5 (71 % výťažok vzhľadom na tioanizol). Koncentrovaním roztoku vznikla biela tuhá zrazenina. Suspenzia sa prefiltrovala a premyla hexánmi. Získalo sa 49,02 g zlúčeniny 5 (57 % vzhľadom na tioanizol).

Príprava 1-(3-pyridyl)-2-(4-metylsulfonylfenyl)etan-1-ónu Ivanov-Claisenovou kondenzáciou



4-metylsulfonylbenzyl-3-pyridylketón z etylnikotínátu a kyseliny 4-metylsulfonylfenylactovej
 kyselina 4-metylsulfonylfenylactová
 (m.h. = 217) 10 g (46,7 mmol)
tert-butylmagnéziumchlorid
 (1N/THF) 128,11 ml (128,11 mmol)
 etylnikotínát (m.h. = 151,2,
 d = 1,107) 5,54 ml (39,4 mmol)
 THF 400 ml

Kyselina fenylactová sa rozpustila v THF pod dusíkom. Počas 5 minút sa do roztoku pridalo 1,9 ekvivalentov (88,73 ml) *tert*-butylmagnéziumchloridu. Reakcia bola exotermická. Teplota sa zvýšila z 20 °C na 50 °C. Po pridaní prvého ekvivalentu *tert*-butylmagnéziumchloridu, roztok sa zmenil na červený.

Reakčná teplota sa udržiavala na 50 °C. Po 1 hodine sa pridalo 0,5 ekvivalentov etylnikotínátu. Roztok sa zmenil na žltý a vytvorila sa biela zrazenina. Po 1 hodine, sa pridalo pri 50 °C 0,5 ekvivalentov *tert*-butylmagnéziumchloridu. Roztok sa zmenil na červený. Táto postupnosť pridávania sa opakovala použitím 0,25 ekvivalentov, 0,125 ekvivalentov, 0,0625 ekvivalentov etylnikotínátu a *tert*-butylmagnéziumchloridu. Reakčná zmes sa nechala stáť 1 hodinu medzi každým pridaním.

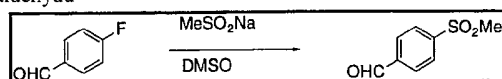
Po poslednom pridaní bola reakcia ukončená pridaním reakčnej zmesi do energicky miešanej 2N kyseliny chlorovodíkovej (100 ml). Tuhá látka na spodku reakčnej zmesi sa rozpustila za šumenia, keď sa zmiešala s kyselinou chlorovodíkovou.

pH vodnej fázy reakčnej zmesi sa upravilo na 10 uhlíčanom sodným. Test LC ukázal 91% výťažok ketónu.

Príprava 4-metylsulfonylbenzaldehydu

Prípravi sa postupom podľa Ulman JOC, str. 46912 (1989).

Príprava 4-metylsulfonylbenzaldehydu (2) zo 4-fluórbenzaldehydu



4-fluórbenzaldehyd (m.h. = 124,11; d = 1,157)
 23,3 ml (217 mmol)

sodná soľ kyseliny metánsulfínovej
 (m.h. = 102,09) 24,23 g

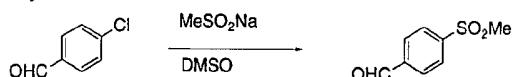
(237 mmol)

metylsulfoxid 170 ml

Reakčné činidlá sa pridali k metylsulfoxidu a zmes sa zohrievala 18 hodín na teplotu 130 °C. Nátriummetánsulfínát bol pri teplote miestnosti čiastočne nerozpustný, ale rozpustil sa pri teplote 130 °C. Fluorid sodný sa vyzrážal z roztoku. Reakčná zmes sa vliala do 300 ml vody. Produkt sa vyzrážal ako biela tuhá látka. Reakčná zmes sa prefiltrovala. Získaný produkt sa premyl 100 ml vody a 2 x 50 ml metanolu za odstránenia metylsulfoxidu. Rozpúšťadlo sa odparilo z produktu za zníženého tlaku za poskytnutia 39,9 g zlúčeniny 2 ako bieleho prášku (izoloval sa 86% výťažok).

¹³C-NMR (CDCl₃): 44,33, 128,25, 130,43, 139,70, 145,38, 190,72.

Príprava 4-metylsulfonylbenzaldehydu zo 4-chlórbenzaldehydu



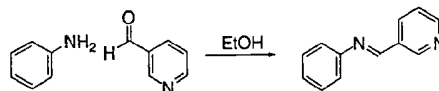
4-chlórbenzaldehyd (m.h. = 140,57) 6,231 g (45 mmol)

sodná soľ kyseliny metánsulfínovej (m.h. = 102,09) 7,5 g (74 mmol)

metylsulfoxid 50 ml

Reakčné činidlá sa pridali k metylsulfoxidu a zohrievali sa 18 hodín na 130 °C. Nátriummetánsulfínát bol pri teplote miestnosti čiastočne nerozpustný, ale rozpustil sa pri 130 °C. Z roztoku sa vyzrážal chlorid sodný. Reakčná zmes sa vliala do 100 ml vody. Produkt sa vyzrážal ako biela tuhá látka. Reakčná zmes sa prefiltrovala. Získaný produkt sa premyl 50 ml vody a 2 x 25 ml metanolu za odstránenia metylsulfoxidu. Rozpúšťadlo sa odparilo z produktu za zníženého tlaku za poskytnutia 5,1 g 4-metylsulfonylbenzaldehydu ako bieleho prášku (izolovaný 62 % výťažok).

Horner/Wittigova postup na prípravu 1-(3-pyridyl)-2-(4-metylsulfonylfenyl)etan-1-ónu

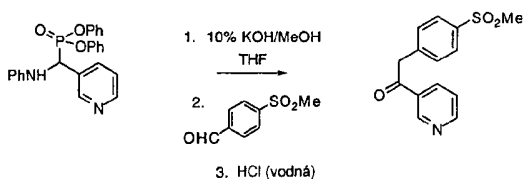


Lit. H. Zimmer, J. P. Bercz, Liebigs Ann. Chem. 1965, 686, 107 až 114.

anilín 89,4 g (0,95 mol)
 3-pyridinkarboxaldehyd 102,8 g (0,96 mol)
 etanol 150 ml
 difenylfosforitan 224,7 g (0,96 mol)

Do roztoku 3-pyridinkarboxaldehydu v etanole (100 ml) pri teplote 0 °C sa pridala roztok anilínu v etanole (50 ml). Po 2 hodinách sa pridala difenylfosforitan a nepretržite sa miešal pri teplote miestnosti 18 hodín. Pridal sa metyl-*tert*-butyléter (400 ml) za ďalšieho vyzrážania produktu, ktorý sa prefiltroval, premyl (MTBE) a sušil za vákuu za poskytnutia 320 g (80 %) pyridylaminodifenylfosfonátu ako bielej tuhej látky.

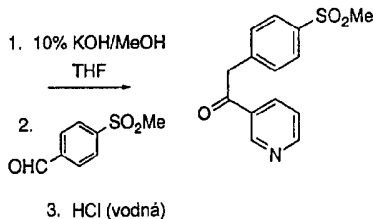
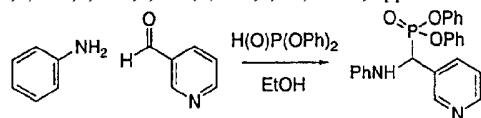
¹³C-NMR (CDCl₃):



pyridylaminodifenyfosfonát	14,0 g (0,34 mol)
10 % KOH v MeOH	23 ml (0,04 mol)
tetrahydrofurán	150 ml
4-metánsulfonylbenzaldehyd	5,6 g (0,03 mol)

Do roztoku fosfonátu (14,0 g) v tetrahydrofuráne pri teplote -45°C sa pridal 10% KOH/MeOH (23 ml) počas 10 minút. Po 10 minútach sa pridal benzaldehyd a po 1 hodine reakčná zmes sa zohriala na okolitú teplotu. Pridala sa vodná kyselina chlorovodíková (2N, 100 ml) a roztok sa nechal stáť 18 hodín. Pridal a EtOAc (200 ml) a voda (200 ml) a organická vrstva sa oddelila. Kyslá vrstva sa alkalizovala ($\text{pH} = 9$) s uhlíčanom sodným a extrahovala dichlórmetánom (2 x 150 ml). Organické vrstvy sa spojili, sušili (MgSO_4) a koncentrovali. Trituráciou s hexánmi sa získal 4-metylsulfonylbenzyl-3-pyridylketón ako svetložltá tuhá látka (6,3 g, 76 %).

^{13}C -NMR (D_6 -DMSO): 196,4, 153,6, 149,4, 140,8, 139,1, 135,7, 131,5, 130,9, 126,8, 123,9, 44,6 a 43,5 ppm.



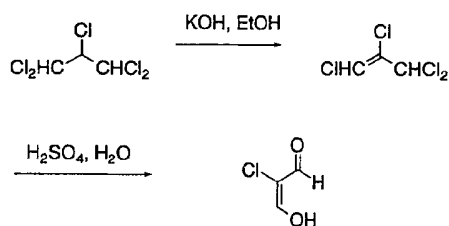
anilín	4,47 g (0,05 mol)
3-pyridínkarboxaldehyd	5,36 g (0,05 mol)
metanol	10 ml
difenyfosforitan	11,2 g (0,05 mol)
10% KOH v MeOH	28 ml (0,05 mol)
4-metánsulfonylbenzaldehyd	8,3 g (0,045 mol)

Do roztoku 3-pyridínkarboxaldehydu v metanole (5 ml) pri teplote 0°C sa pridal roztok anilínu v metanole (5 ml). Po 2 hodinách sa pridal difenyfosforitan a nepretržite sa miešal pri teplote miestnosti 18 hodín. Pridal sa THF (100 ml) a reakčná zmes sa ochladila na -40°C . Pridal sa 10 % KOH/metanol (28 ml) a po 30 minútach sa pridal 4-metánsulfonylbenzaldehyd (8,3 g). Reakčná zmes sa potom zohriala na teplotu miestnosti a miešala sa 18 hodín. Pridal sa EtOAc (200 ml) a voda (200 ml) a organická vrstva sa oddelila. Kyslá vrstva sa alkalizovala ($\text{pH} = 9$) uhlíčanom sodným a extrahovala sa dichlórmetánom (2 x 150 ml). Organické vrstvy sa spojili, sušili (MgSO_4) a koncentrovali. Trituráciou s hexánmi sa získal metylsulfonylbenzyl-3-pyridylketón ako svetložltá tuhá látka (9,7 g, 71 %).

Príprava chlórimalóndialdehydu

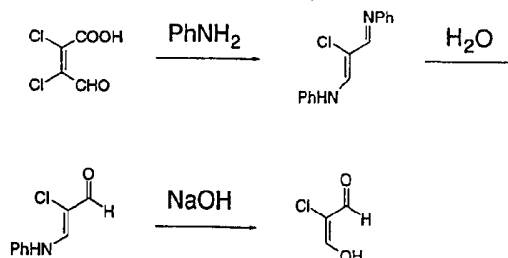
Je k dispozícii niekoľko postupov na prípravu chlórimalóndialdehydu.

Príprava z 1,1,2,3,3-pentachlórpropánu



Podrobný opis je publikovaný v Houben-Weyl-Muller: Methoden der Organischen Chemie, 4. vydanie, diel 7/1, Thieme Verlag, Stuttgart, 1954, strana 119. Východiskový materiál 1,1,2,3,3-pentachlórpropán je komerčne dostupný od firmy Pfaltz a Bauer.

Príprava z kyseliny mukochlorečnej



Nasledujúci postup je mierne zmenený pôvodný spôsob od Dieckmanna (Ber. Deut. Chem. Ges. 1904, 37, 4638).

kyselina mukochlorečná	50,0 g (0,30 mol)
anilín	54 ml (0,60 mol)
voda	1000 ml

Do energicky miešaného roztoku anilínu vo vode pri 85°C v 2l banke sa pridala kyselina mukochlorečná v malých podieloch počas 30 minút. Pridanie kyseliny mukochlorečnej vyvolalo žlté sfarbenie, ktoré rýchlo zmizlo. Reakčná zmes zostala heterogénna a filtráciou aligvótu po 30 minútach zohrievaním indikovala ukončenie reakcie.

Reakčná zmes sa zohriala na 90°C počas 60 minút, ochladila sa na 50°C a prefiltrovala sa. Filtračný koláč sa premyl 50 ml 2N HCl a 100 ml H_2O . Produkt sa sušil v prúde N_2 za vzniku 57 g (100 % výťažok) 3-anilido-2-chlórakroleínu ako sivej tuhej látky.

^{13}C -NMR (D_6 -DMSO v ppm): 108, 117, 124, 129, 140, 147, 182.

3-anilido-2-chlórakroleín	57 g (0,30 mol)
5N NaOH roztok	120 ml (0,6 mol)

Roztok 3-anilido-2-chlórakroleínu v 120 ml 5N NaOH sa zohrieval na 100°C 90 minút. Tmavočierny roztok sa dvakrát extrahoval vždy 50 ml MTBE.

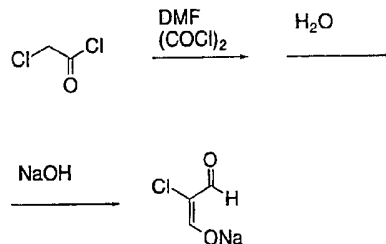
Prvé premytie organickým rozpúšťadlom odstránilo väčšinu tmavého sfarbenia roztoku a druhé premytie organickým rozpúšťadlom poskytlo len svetlé sfarbenie.

Ochladením vodnej fázy sa získala kryštalická zrazenina. Týmto produktom bola sodná soľ 3-chlórimalóndialdehydu.

Vodná fáza sa okyslila pridaním 60 ml 37 % HCl roztoku. Vodná fáza sa extrahovala (MTBE/THF 50/50, celkom 400 ml) a spojené organické vrstvy sa sušili nad MgSO_4 . Po opracovaní s Darco G60 a filtrácii cez vrstvu SiO_2 , sa roztok odparil za vzniku 19,6 g (62 % celkový výťažok) chlórimalóndialdehydu ako tmavej tuhej látky. Rekryštalizáciou z približne 10 ml MTBE sa získalo 11,13 g čistého chlórimalóndialdehydu ako žltohnedej tuhej látky.

^{13}C -NMR (D_6 -DMSO v ppm): 113, 175 (široký).

Príprava z chlóracetylchloridu

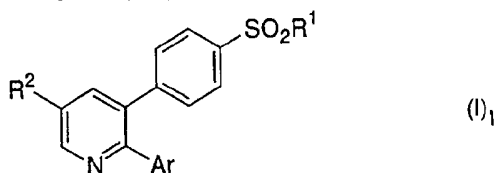


Arnold (Collect. Czech. Chem. Commun. 1961, 26, 3051) uvádza prípravu 3-dimetylamino-2-chlórlakroleinu reakciou kyseliny chlóractoovej s Vilsmeierovým činidlom odvodeným z POCl_3 a DMF. Obmenou a rozšírením toho spôsobu sa získa sodná soľ chlórmlonaldehydu.

Do 1000 ml DMF sa pridal oxalylchlorid (280 ml, 3,2 mol) pri 100 °C. Reakcia bola vysoko exotermická a vytvorila sa ťažká zrazenina. Po 2 hodinách zretia sa do reakčnej zmesi pridal chlóracetylchlorid (110 ml, 1,4 mol) a reakčná zmes sa zahriala na 75 °C počas 3 hodín. Analýzou aligvótnej časti pomocou ^1H NMR preukázala úplné spotrebovanie chlóracetylchloridu a reakcia sa ukončila pridaním reakčnej zmesi do 1 l H_2O . Do ochladeného roztoku sa pridal 500 ml 50 % roztok NaOH. Reakčná zmes sa zohrieva za refluxu 5 hodín. Ochladením sa vytvorila zrazenina, ktorá sa prefiltrovala a premyla vodou. Žltohnedá tuhá látka sa sušila v prúde N_2 a získalo sa 84 g žltohnedej tuhej látky (54% výťažok).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



kde

R^1 je vybrané zo skupiny, obsahujúcej

- a) CH_3 ,
- b) NH_2 ,
- c) NHC(O)CF_3 ,
- d) NHCH_3 ,

Ar znamená mono-, di- alebo trisubstituovaný fenyl alebo pyridinyl alebo ich N-oxid, kde substituenty sú vybrané zo skupiny, obsahujúcej

- a) vodík,
- b) halogén,
- c) C_{1-4} alkoxy,
- d) C_{1-4} alkyltio,
- e) CN,
- f) C_{1-4} alkyl,
- g) C_{1-4} fluóralkyl,

R^2 je vybrané zo skupiny, obsahujúcej

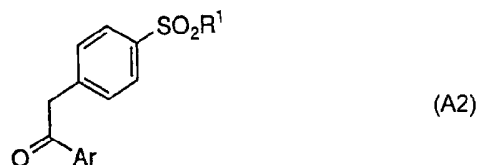
- a) F, Cl, Br, I,
- b) CN,
- c) azid,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa nasledujúce kroky:

zlúčenina všeobecného vzorca (A1)



sa kondenzuje za kyslých podmienok, prípadne v prítomnosti nereaktívneho rozpúšťadla a v prítomnosti amóniového činidla, so zlúčeninou A2



za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

2. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že nereaktívnym rozpúšťadlom je kyselina octová.

3. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že Ar je mono- alebo disubstituovaný 3-pyridinyl.

4. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že R^1 je CH_3 alebo NH_2 .

5. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že Ar je mono- alebo disubstituovaný 3-pyridinyl a substituenty sú vybrané zo skupiny obsahujúcej:

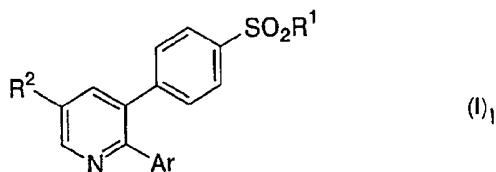
- a) vodík,
- b) halogén,
- c) C_{1-3} alkoxy,
- d) C_{1-3} alkyltio,
- e) C_{1-3} alkyl,
- f) CF_3 a
- g) CN.

6. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že R^1 je CH_3 alebo NH_2 a Ar je mono- alebo disubstituovaný 3-pyridinyl a substituenty sú vybrané zo skupiny obsahujúcej:

- a) vodík,
- b) halogén,
- c) C_{1-3} alkyl,
- d) CF_3 a
- e) CN.

7. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že R^2 je Cl, R^1 je CH_3 alebo NH_2 , Ar je monosubstituovaný 3-pyridinyl a substituenty sú vybrané zo skupiny obsahujúcej vodík a C_{1-3} alkyl.

8. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca (I) použiteľných na liečenie zápalov a iných ochorení podmienených cyklooxygenázou-2



kde

R^1 je vybrané zo skupiny, obsahujúcej

- a) CH_3 ,
- b) NH_2 ,
- c) NHC(O)CF_3 ,
- d) NHCH_3 ,

Ar znamená mono-, di- alebo trisubstituovaný fenyl alebo pyridinyl alebo ich N-oxid, kde substituenty sú vybrané zo skupiny, obsahujúcej

- a) vodík,
- b) halogén,
- c) C_{1-4} alkoxy,
- d) C_{1-4} alkyltio,
- e) CN,
- f) C_{1-4} alkyl,
- g) C_{1-4} fluóralkyl,

R^2 je vybrané zo skupiny, obsahujúcej

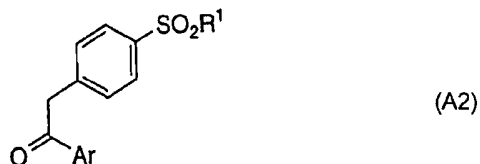
a) F, Cl, Br, I,

b) CN,

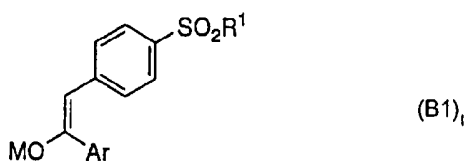
c) azid,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa nasledujúce kroky:

a) na zlúčeninu všeobecného vzorca (A2)



sa v prítomnosti druhého nereaktívneho rozpúšťadla pôsobí silnou bázou za vzniku enolátu všeobecného vzorca (B1)



kde M je draslík, lítium alebo sodík a

na zlúčeninu všeobecného vzorca (B1) sa v prítomnosti tretieho nereaktívneho rozpúšťadla pôsobí zlúčeninou B2



kde R^3 je odštiepiteľná skupina, ako je tosyl, mesyl alebo halogén, a následným zahrievaním v prítomnosti amóniového činidla vznikne zlúčenina všeobecného vzorca (I).

9. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že Ar je mono- alebo disubstituovaný 3-pyridinyl.

10. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že R^1 je CH_3 alebo NH_2 .

11. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že Ar je mono- alebo disubstituovaný 3-pyridinyl a substituenty sú vybrané zo skupiny obsahujúcej:

a) vodík,

b) halogén,

c) C_{1-3} alkoxy,

d) C_{1-3} alkyltio,

e) C_{1-3} alkyl,

f) CF_3 a

g) CN.

12. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že R^1 je CH_3 alebo NH_2 a Ar je mono- alebo disubstituovaný 3-pyridinyl a substituenty sú vybrané zo skupiny obsahujúcej:

a) vodík,

b) halogén,

c) C_{1-3} alkyl,

d) CF_3 a

e) CN.

13. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že R^2 je Cl, R^1 je CH_3 alebo NH_2 , Ar je monosubstituovaný 3-pyridinyl a substituenty sú vybrané zo skupiny obsahujúcej vodík a C_{1-3} alkyl.

14. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že R^2 je chlór.

15. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že R^3 je chlór.

16. Spôsob podľa nároku 1 alebo 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že amóniové činidlo je vybrané z amoniaku a octanu amónneho.

17. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že silnou bázou je lítium-bis(trimetylsilyl)amid.

18. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že tretím nereaktívnym rozpúšťadlom je toluén.

Koniec dokumentu
