

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 706

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 255/46

C 07 C 253/14

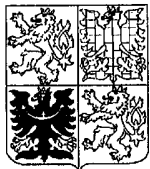
C 07 C 253/30

C 07 C 45/71

C 07 C 41/26

C 07 C 41/22

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.08.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.08.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/2022**

(33) Země priority: **CH**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.08.2000**
(Věstník č. 8/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/05504**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/11607**

(71) Přihlašovatel:

LONZA AG, Gampel/Walis (Dir.:Basel), CH;

(72) Původce:

Mettler Hans-Peter, Visp, CH;

(74) Zástupce:

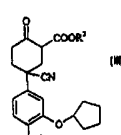
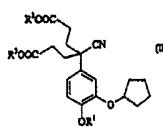
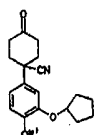
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy 1-(3-cyklopentyloxy-4-alkoxyfenyl)-4-oxocyklohexankarbonitrilu

(57) Anotace:

Nový způsob přípravy 1-(3-cyklopentyloxy-4-alkoxyfenyl)-4-oxocyklohexankarbo-nitrilu obecného vzorce I při kterém se dialkylester dvojsytné kyseliny 4-kyan-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-heptanové obecného vzorce II cyklizuje za přítomnosti báze, aby se získal alkylester kyseliny 5-kyan-5-(3-cyklopentyloxy-4-alkoxyfenyl)-2-oxocyklohexankarboxylové obecného vzorce III, potom se sloučenina obecného vzorce III neutralizuje hydrogenuhlíčitánem alkalického kovu a nakonec se dekarboxyluje za přítomnosti uhličitanu alkalického kovu, aby se získal konečný produkt obecného vzorce I.



Způsob přípravy 1-(3-cyklopentyloxy-4-alkoxyfenyl)-4-oxocyklohexankarbonitrilu

Oblast techniky

Přítomný vynález se týká nového způsobu přípravy 1-(3-cyklopentyloxy-4-alkoxyfenyl)-4-oxocyklohexankarbonitrilu, přičemž výchozí sloučeninou je dialkylester dvojsytné kyseliny 4-kyan-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)heptanové.

Dosavadní stav techniky

1-(3-Cyklopentyloxy-4-alkoxyfenyl)-4-oxocyklohexankarbonitril, dále uváděný pod zkratkou CMC, se používá pro výrobu farmaceutických prostředků, například pro výrobu derivátů kyseliny fenyl-1-cyklohexylkarboxylové, které inhibují produkci tumor-nekrotizujícího faktoru (WO 95/24381).

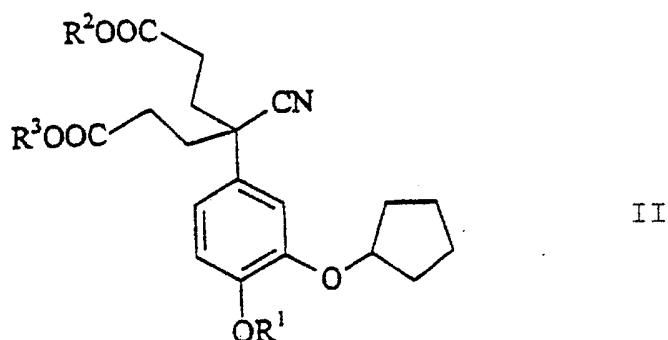
Existuje několik známých postupů přípravy CMC. Například dokument WO 95/24381 popisuje čtyřstupňový postup přípravy CMC, který začíná s 3-cyklopentyloxy-4-methoxybenzaldehydem. V tomto způsobu se 3-cyklopentyloxy-4-methoxybenzaldehyd konvertuje na 3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenylacetonitril, který se za přítomnosti Tritonu-B a methylakrylatu konvertuje na dimethylester dvojsytné kyseliny 4-kyan-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-heptanové. Dimethylester dvojsytné kyseliny 4-kyan-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)heptanové se poté, za přítomnosti silné báze, cyklizuje na methylester kyseliny 5-kyan-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-2-oxocyklohexankarboxylové, který se po rozpouštění v dimethylsulfoxidu dekarboxyluje, aby se dostal CMC.

Tímto postupem se CMC dostane poměrně složitým postupem s několikerými změnami rozpouštědla, s výtěžkem přibližně 60 %, vztaženo na dimethylester dvojsytné kyseliny 4-kyan-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-2-heptanové, který je níže uváděn pod zkratkou CMD. Dvě nevýhody tohoto postupu jsou ty, že výtěžek je podprůměrný, a používá se v něm dimethylsulfoxid (DMSO) v prostředí, ve kterém má rozpouštědlo tendenci k tepelnému rozkladu.

Cílem přítomného vynálezu je poskytnutí jednoduššího postupu přípravy CMC, kdy je požadovaný produkt izolován ve vyhovujících výtěžcích.

Podstata vynálezu

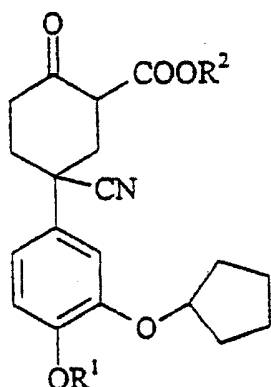
Tohoto cíle se dosáhne při způsobu podle nároku 1. Podle přítomného vynálezu se postupuje tak, že se CMD obecného vzorce II



kde R^1 , R^2 a R^3 znamenají alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku;

cyklizuje za přítomnosti báze na alkylester kyseliny 5-kyan-5-(3-cyklopentyloxy-4-alkoxyfenyl)-2-oxocyklohexankarboxylové, níže uváděný pod zkratkou CMOM, obecného

vzorce III



III

kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam;

sloučenina obecného vzorce III se neutralizuje hydrogenuhlíčitanem alkalického kovu, a pak se dekarboxyluje za přítomnosti uhličitanu alkalického kovu, aby se získal konečný produkt obecného vzorce I.

Alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku může být methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, terc.-butylová skupina a pentylová skupina.

Jako báze lze použít hydrid nebo alkoxid alkalického kovu. Příklady alkoxidů, které mohou být použity zahrnují alkoxidy alkalických kovů, jako například methoxid sodný nebo methoxid draselný, ethoxid sodný nebo ethoxid draselný, propoxid sodný nebo propoxid draselný nebo butoxid sodný nebo butoxid draselný. Hydrid sodný může být například použit jako hydrid alkalického kovu.

Hydrogenuhlíčitan sodný nebo draselný může být použit jako hydrogenuhlíčitan alkalického kovu.

Výhodně se cyklizace CMD na CMOM provede při teplotě

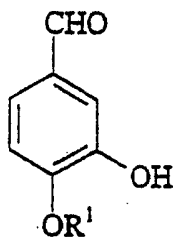
20 až 100 °C, s výhodou při teplotě 50 až 70 °C.

Dekarboxylace CMOM na CMC se účinně provede při teplotě 20 až 100 °C, s výhodou při teplotě od 70 do 90 °C.

Dekarboxylace se s výhodou provede za slabě
bázických podmínek, s výhodou při hodnotách pH 8 až 12.

Jako rozpouštědlo pro cyklizaci a dekarboxylaci
mohou být použita polární rozpouštědla, jako například
ether. Stejně jako ether lze použít dioxan, diethylether,
dibutylether, anizol, tetrahydrofuran nebo mono-, di-, tri-
nebo polyethylenglykoether, například 1,2-dimethoxyethan.

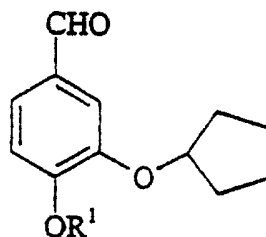
Příprava eduktu, CMD obecného vzorce II, je
v principu známa z PCT dokumentu WO 93/19750. Je výhodné
připravit CMD obecného vzorce I, takovým způsobem, že
v prvním stupni reaguje derivát izovanilinu obecného vzorce
IV



IV

kde R^1 má výše uvedený význam;

s halogencyklopentánem, aby se dostal 3-cyklopentyloxy-4-
methoxybenzaldehyd obecného vzorce V



V

kde R¹ má výše uvedený význam.

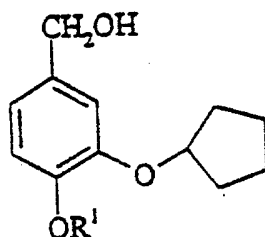
S výhodou se konverze v prvním stupni reakce provede za přítomnosti uhličitanu alkalického kovu nebo uhličitanu kovu alkalické zeminy. Jako uhličitan alkalického kovu mohou být použity uhličitan sodný nebo draselný; a uhličitan hořečnatý nebo vápenatý mohou být použity jako uhličitan kovu alkalické zeminy.

Jako halogencyklopentan mohou být použity fluor-, chlor-, brom nebo jodcyklopentan.

Konverze se v prvním stupni účinně provádí v polárním rozpouštědle. Příklady polárních rozpouštědel která lze použít zahrnují dimethylformamid (DMF) nebo alkohol s 1 až 4 atomy uhlíku jako methanol, ethanol, propanol, nebo butanol. Výhodný je methanol.

Konverze v prvním stupni se účinně provede při teplotě 100 až 130 °C, s výhodou při teplotě 110 až 125 °C.

V druhém stupni se 3-cyklopentyloxy-4-methoxybenzaldehyd redukuje na (3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-methanol obecného vzorce VI



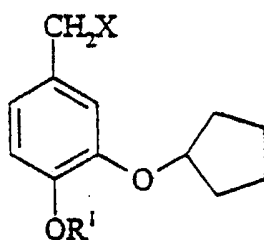
VI.

Redukce se účinně provede tetrahydroboritanem sodným nebo draselným.

Redukce ve druhém stupni reakce se s výhodou provede při teplotě -10 až 90 °C, s výhodou při teplotě 0 až 25 °C.

Redukce se obvykle provede v atmosféře inertního plynu. Mohou se použít stejná rozpouštědla jako v prvním stupni reakce.

Ve třetím stupni reakce se (3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)methanol halogenuje na 4-(halogenmethyl-2-cyklopentyloxy-1-alkoxy)benzen obecného vzorce VII



VII.

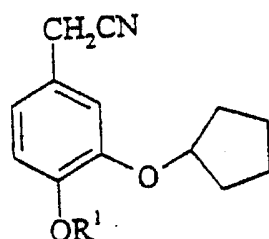
Jako halogenační činidlo může být použit chlorovodík nebo bromovodík, obzvláště vodný roztok chlorovodíku nebo bromovodíku. S výhodou se použije chlorovodík.

S výhodou se halogenace provede v atmosféře inertního plynu v uhlovodíkovém rozpouštědle. Jako uhlovodíkové rozpouštědlo mohou být použity toluen, xylol

nebo benzen.

Halogenace se s výhodou provede při teplotě 0 až 50 °C, s výhodou při teplotě 10 až 25 °C.

Ve čtvrtém stupni reakce se (halogenmethyl-2-cyklopentyloxy-1-alkoxy)benzen konvertuje na (3-cyklopentyloxy-4-alkoxyfenyl)acetonitril obecného vzorce VIII



VIII

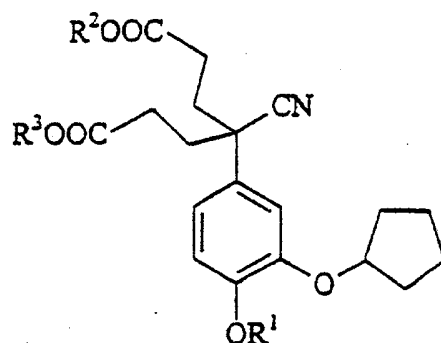
kde R^1 má výše uvedený význam.

Konverze ve čtvrtém stupni se účinně provede v atmosféře inertního plynu a v polárním rozpouštědle. Jako polární rozpouštědla lze použít stejná rozpouštědla, která se používají v prvním a druhém stupni reakce.

Čtvrtý stupeň se obvykle provede za přítomnosti kyanidu alkalického kovu, jako je kyanid sodný nebo draselný.

Konverze ve čtvrtém stupni reakce se účinně provede při teplotě 10 až 100 °C, s výhodou při teplotě 20 až 50 °C.

V pátém stupni reakce se (3-cyklopentyloxy-4-alkoxyfenyl)acetonitril spojí s alkylakrylatem, aby se dostal CMD obecného vzorce II



II.

Jako alkylakrylat mohou být použity methylakrylat, ethylakrylat, propylakrylat nebo butylakrylat.

Konverze v pátém stupni reakce se účinně provede za přítomnosti báze, například za přítomnosti neionického tenzidu, jako je Triton B.

Konverze v pátém stupni reakce může být provedena v polárním rozpouštědle. Vhodná polární rozpouštědla jsou acetonitril a DMF.

Konverze v pátém stupni reakce se účinně provede při teplotě 0 až 60 °C, s výhodou při teplotě 20 až 40 °C.

Důmyslný způsob přípravy CMC obecného vzorce I spočívá jednoduše v provedení reakce s několika žádoucími změnami v rozpouštědlech, a vede k zisku žádaného produktu ve výtěžku 70 až 80 %.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava (3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)methanolu

800 g DMF, 140 g (0,916 mol) izovanilinu, 254 g

(1,831 mol) uhličitanu draselného a 193 g (1,825 mol) chlorcyklopentanu se spojí a zahřívá na teplotu 120 až 125 °C. Po 3 hodinách se směs ochladí na teplotu 25 °C, přefiltruje a promyje 508 g methanolu. Filtrát se ochladí na teplotu 0 až 5 °C a smíchá ve 4 dílech v průběhu 1 hodiny při teplotě 0 až 15 °C s 10,8 g tetrahydroboritanu sodného. 30 minut po ukončení tohoto mísení se směs zahřeje na teplotu 25 až 30 °C a při této teplotě se míchá po dobu 2 hodin. Potom se směs ochladí na teplotu 10 až 15 °C a v průběhu 20 minut přidává 63 g 19,5% kyseliny chlorovodíkové. Většina rozpouštědla se poté oddestiluje ve vakuu. Potom se k odparku přidá 1,160 g vody a 1,036 g toluenu, míchá se po dobu 5 minut a nižší vodná fáze se odstraní. Extrakce se dvakrát opakuje, s celkovým množstvím 995 g E-vody ⁽¹⁾. Tím se dostane 1,2309 g organické fáze (stanoveno: 15,61 % hmotnostních (3-cyklopentyloxy-4-methoxy-fenyl)methanolu, GC s vnitřním standardem).

Výtěžek: 94,4 % vztaženo na izovanilin.

⁽¹⁾ E-voda - možný překlad: extrakční voda

Příklad 2

Příprava (4-chlormethyl-2-cyklopentyloxy-1-methoxy)benzenu

Roztok 327,8 g (3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-methanolu v toluenu (připraveného z 0,356 mol izovanilinu) se vloží do nádoby s inertním prostředím vytvořeným plynným dusíkem při teplotě 21,5 °C. Po dobu 1 hodiny se po kapkách přidává 105,5 g 32% HCl (0,926 mol) tak, aby se teplota udržovala pod 25 °C. Reakční směs se zředí 110 g toluenu a fáze se oddělí. Organická fáze se smíchá s 10 g pevného hydrogenuhličitanu sodného, míchá se po dobu 10 minut a

přefiltruje se. Filtrát se odpaří. Tím se dostane 94,1 g (4-chlormethyl-2-cyklopentyloxy-1-methoxy)benzenu v surové formě jako olej hnědé barvy.

Příklad 3

Příprava (3-cyklopentyloxy-3-methoxyfenyl)acetonitrilu

85,16 g surového (4-chlormethyl-2-cyklopentyloxy-1-methoxy)benzenu (připraveného z 0,364 mol izovanilinu) a 230 g DMF se vloží do nádoby s inertním prostředím vytvořeným plynným dusíkem při teplotě 21 °C. K čirému roztoku se přidá 10,7 g kyanidu sodného. Teplota v průběhu 1 hodiny stoupne na 28,5 °C. Potom se přidá dalších 10,7 g kyanidu sodného. Reakční směs se míchá po dobu další jedné hodiny a potom se v průběhu 30 minut zahřeje na 50 °C. Po míchání po dobu další 1,5 hodiny při teplotě 50 °C se rozpouštědlo oddestiluje tak důkladně, jak jen je to možné. Odparek se extrahuje 365 g toluenu a 125 g vody. Organická fáze se odpaří ve vakuu. Dostane se 78,5 g surového (3-cyklopentyloxy-3-methoxyfenyl)acetonitrilu jako olej hnědé barvy (stanoveny pomocí GC s vnitřním standardem: 89,3 %).

Výtěžek: 83,3 %, vztaženo na izovanilin.

Příklad 4

Příprava CMD

82,2 g surového (3-cyklopentyloxy-3-methoxyfenyl)-acetonitrilu (stanoveny: 89,0 %, 0,316 mol), 406 g acetonitrilu a 1 g vody se vloží do nádoby s inertním prostředím vytvořeným dusíkem při teplotě 21 °C.

V příkapávací nálevce se připraví roztok 94 g (1,092 mol) methylakrylatu v 54,5 g acetonitrilu; v jiné příkapávací nálevce se připraví roztok 12,72 g 35% methanolového roztoku benzyltrimethylamoniumhydroxidu (Triton-B), (obsahující přibližně 5 % vody), v 54,5 g acetonitrilu. Při teplotě 21 °C se přidá 1/4 roztoku methylakrylatu, potom se přidá 1/5 roztoku Tritonu-B (exotermní reakce, teplota okamžitě dosáhne 38 °C). Po ochlazení na teplotu 20 °C v průběhu 15 minut se přidá další 1/4 roztoku methylakrylatu, což je po dalších 10 minutách následováno další 1/5 roztoku Tritonu-B (okamžitý vzestup teploty na 34 °C). Směs se potom v průběhu 15 minut ochladí na teplotu 20 °C. Po 10 minutách se přidá další 1/4 roztoku methylakrylatu, což je po dalších 10 minutách následováno další 1/5 roztoku Tritonu-B (vzestup teploty na 25 °C). Směs se potom v průběhu 10 minut ochladí na teplotu 20 °C. Po 10 minutách se přidá zbytek roztoku methylakrylatu, což je o 10 minut později následováno další 1/5 roztoku Tritonu-B a zbývající Triton-B se přidá o 5 minut později. Reakční směs se míchá po dobu 1,5 hodiny při teplotě 23 °C. Roztok hnědé barvy se odpaří. Odparek se při teplotě 80 °C rozdělí mezi 430 g methylcyklohexanu a 56 g vody. Organická fáze se promyje při stejné teplotě 56 g vody a potom se odpaří. Odparek (čirý roztok hnědé barvy) se za míchání ochladí na teplotu 0 °C a při této teplotě se po dobu 1 hodiny míchá. Produkt se přefiltruje ve vakuu a dvakrát se promyje mírně chladným methylcyklohexanem a potom se vysuší. Dostane se 111,2 g krystalického CMD.

Výtěžek: 87,2 %, vztaženo na (3-cyklopentyloxy-3-methoxyfenyl)acetonitril.

Příklad 5

Příprava CMOM

33,98 g (82 mmol) 97% CMD se rozpustí v 90 g dioxanu a smíchá se při teplotě místnosti s 18,75 g (104 mmol) 30% methoxidu sodného. Roztok se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 20 minut. Po 30 minutách je prakticky všechen edukt konvertován (jak se potvrdí chromatografií na tenké vrstvě) a začíná se odtahovat destilát. V průběhu 90 minut se dostane celkem 26,4 g destilátu. Roztok se ochladí na teplotu 60 °C, čímž se získá lehce mísitelná suspenze béžové barvy. K suspenzi se přidá 10,03 g (119 mmol) hydrogenuhličitanu sodného a 100 g vody, tím vznikne směs dvou téměř čirých fází, která se přímo přenese do dalšího stupně reakce.

Příklad 6

Příprava CMC

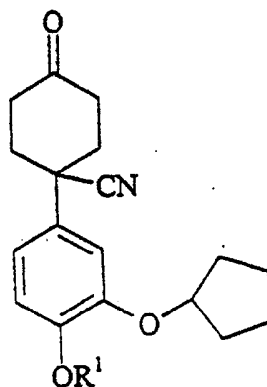
Přibližně 253 g reakční směsi z předchozího stupně reakce se zahřívá na teplotu zpětného toku. Ta se míchá po dobu celkem 10 hodin při teplotě lázně 110 °C a vnitřní teplotě 87 °C. Chromatografií na tenké vrstvě se potvrdí, že v tento okamžik je konverze úplná. Z této směsi o dvou fázích se získá celkem 104 g destilátu. K lehce mísitelné suspenzi se přidá směs 124 g (161 ml) methylcyklohexanu a 14 g (16 ml) ethylacetatu, poté, co teplota klesne na 85 až 90 °C. Při teplotě v reaktoru 90 °C a při teplotě pomalého zpětného toku se odvádí čirá vodná fáze a žlutá organická fáze se při stejné teplotě promyje 80 g vody (ve dvou částech). Organická fáze se v průběhu 1 hodiny ochladí na teplotu 0 °C. Po 1 hodině při teplotě 0 °C se tato fáze

přefiltruje, filtrát se promyje 80 ml směsí methylcyklohexanu a ethylacetatu v poměru 9:1 (hmot./hmot., chladný roztok) ve dvou částech, a vysuší se (přibližně po dobu 4 hodin, tlaku 2 kPa, teplotě 55 °C). Dostane se 17,91 g krystalického produktu s obsahem 98,9 % (HPLC). Matečný louh se odpaří a vysuší, čímž se dostane 2,99 g produktu s obsahem CMC 62,7 %.

Výtěžek: 17,91 g produktu s obsahem 98,9 % CMC, to je ekvivalentní 56,5 mmol a to činí 69%, vztaženo na výchozí množství CMD (tedy v průběhu obou stupňů reakce). Celkový výtěžek takto připraveného CMC je 77 %.

PATENTOVÉ NÁROKY

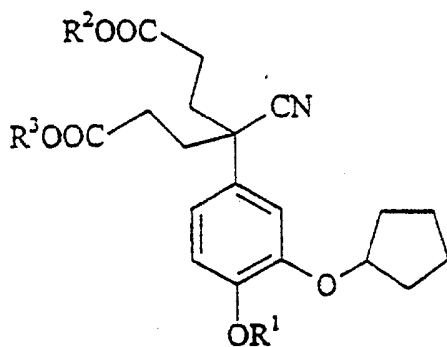
1. Způsob přípravy 1-(3-cyklopentyloxy-4-alkoxyfenyl)-4-oxocyklohexankarbonitrilu obecného vzorce I



I,

kde R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zahrnuje cyklizaci dialkylesteru dvojsytné kyseliny 4-kyan-4(-3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)heptanové obecného vzorce II

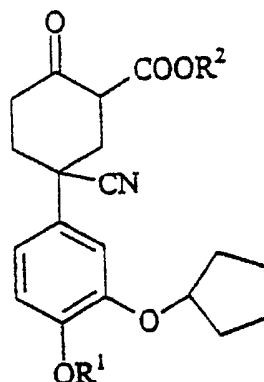


II,

kde R^1 má výše uvedený význam, a

R^2 a R^3 představují jednotlivé alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku;

za přítomnosti báze, na alkylester kyseliny 5-kyan-5-(3-cyklopentyloxy-4-alkoxyfenyl)-2-oxocyklohexankarboxylové obecného vzorce III



III,

kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam;

neutralizací sloučeniny na sloučeninu obecného vzorce III hydrogenuhličitánem alkalického kovu a potom dekarboxylací za přítomnosti uhličitanu alkalického kovu, na konečný produkt, tedy na sloučeninu obecného vzorce I.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako báze pro cyklizaci použije alkoxid alkalického kovu.

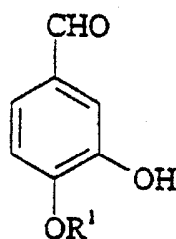
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se dekarboxylace provede za slabě bázických podmínek.

4. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se cyklizace a dekarboxylace provedou v polárním rozpouštědle.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako polární rozpouštědlo použije ether.

6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se dialkylester dvojsytné kyseliny 4-kyan-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)heptanové obecného vzorce II, kde R^1 , R^2 a R^3 mají výše uvedený význam,

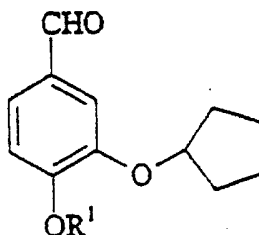
připraví takovým způsobem, že v prvním stupni reakce se derivát izovanilinu obecného vzorce IV



IV,

kde R^1 má výše uvedený význam,

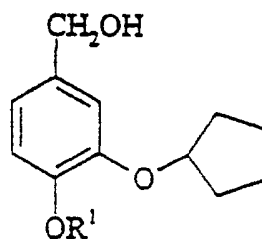
konvertuje prostřednictvím halogencyklopentanu na 3-cyklopentyloxy-4-alkoxybenzaldehyd obecného vzorce V



V,

kde R^1 má výše uvedený význam,

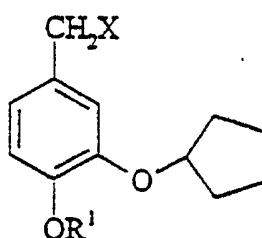
a tento produkt se redukuje v druhém stupni reakce na (3-cyklopentyloxy-4-alkoxyfenyl)methanol obecného vzorce VI



VI ,

kde R^1 má výše uvedený význam,

a tento produkt se halogenuje v třetím stupni reakce na 4-(halogenmethyl-2-cyklopentyloxy-1-alkoxy)benzen obecného vzorce VII

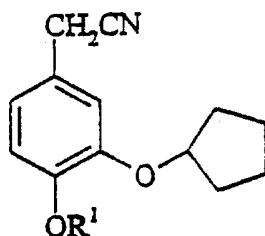


VII ,

kde R^1 má výše uvedený význam a

X znamená atom halogenu; a

tento produkt se potom konvertuje ve čtvrtém stupni reakce na (3-cyklopentyloxy-4-alkoxyfenyl)acetonitril obecného vzorce VIII



VIII ,

kde R^1 má výše uvedený význam,

a konečně se tento produkt konvertuje v pátém stupni reakce alkylakrylátem na dialkylester dvojsytné kyseliny 4-kyan-4-(3-cyklopentyloxy-4-alkoxyfenyl)-heptanové obecného vzorce II.