

ELJÁRÁS ALKÁNSZULFONIL-PIRIDINEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

KIVONAT

A találmány szerinti eljárással (1) általános képletű alkánszulfonil-piridineket állítanak elő, ahol R^1 jelentése helyettesítetlen alkilcsoport. Az (1) általános képletű vegyületek előállításának során

- (a) egy (2) képletű vegyületet egy Grignard-reagenssel reagáltatunk, és
- (b) az (a) lépésben kapott terméket egy 1-6 szénatomos alkilszulfonilező szerrel reagáltatjuk.

562

jelölés: (1) általános képlet és
(2) lépés

ELJÁRÁS ALKÁNSZULFONIL-PIRIDINEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A találmány (1) általános képletű alkánszulfonil-piridin-származékok előállítására vonatkozik, amely vegyületek hatásos intermedierek az (5) általános képletű pirazol vegyületek szintézisében, ahol a képletekben

- R¹** jelentése helyettesítetlen 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- R^a** jelentése fenilcsoport, ami adott esetben 1-3 szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituensek egymástól függetlenül halogénatom, hidroxi-, ciano-, merkaptó-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, -OCF₃, (1-6 szénatomos alkil)-S-, (1-6 szénatomos alkil)-S(=O)-, (1-6 szénatomos alkil)-SO₂-, amino-, 1-6 szénatomos alkilamino-, di(1-6 szénatomos alkil)amino-, H₂N-(C=O)-, (1-6 szénatomos alkil)-NH-(C=O)- vagy formilcsoport;
- R^b** jelentése hidrogénatom vagy halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és
- R^c** jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, ami adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituált.

Az (5) általános képletű vegyületek („hatásos vegyületek”) hasznosak emlősökben, előnyösen emberekben, kutyákban, macskákban vagy egyéb haszonállatokban előforduló gyulladás és egyéb betegségekkel kapcsolatos gyulladás, mint például artritisz, neurodegeneráció és vastagbélrák kezelésében vagy csillapításában. Úgy hisszük, hogy a hatásos vegyületek gátolják a prosztaglandinok bioszintézisét oly módon, hogy befolyásolják a ciklooxygenáz enzim hatását az arachinsavra.

Az (5) általános képletű vegyületek és más eljárások az alkánszulfonil-piridin-származékok előállítására egy társfüggő US 09/724 446 szériaszámú bejelentésben (bejelentési nap: 2000. november 28.) van ismertetve, amit itt teljes egészében referenciaként hivatkozunk. Az US 09/724 446 szá-

mú szabadalmi bejelentésnek megfelelő nemzetközi bejelentés a WO 01/40216 számon 2001. június 7-én lett közzétéve. A WO 01/40216 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben (US 09/724 446) a szulfonil-piridint egy kétlépéses eljárással állítják elő, amelyben az első lépés egy szulfidképzés akár nukleofil szubsztitúcióval, mint például alkilszulfidot alkalmazva, vagy egy merkaptó-piridin metilezésével, amit követ egy második lépés, ami a szulfidnak az oxidációja szulfonilcsoporttá.

Jelen találmányunk szerint egy alkil-szulfonil-csoportot, R^1-SO_2 - csoportot adunk egy egyedüli lépésben a metilezett piridinhez (azaz Grignard reakció termékéhez), ezáltal elkerüljük a szulfid oxidációs lépésének a szükségességét. Még közelebbről úgy találtuk, hogy ha a (b) lépésben egy alkil-szulfonilező reagenst, mint például alkánszulfonil-halogenideket vagy alkánszulfonil-anhidrideket alkalmazunk, amelyek kevésbé elektrofilek, összehasonlítva például a diszulfidokkal [lásd Wang és munkatársai: Tet. Lett., 41, 4335-4338 (2000)], nem várt módon az alkán-szulfonil-piridint szelektíven és nagy hozammal kapjuk. Azt is érdemes megjegyezni, hogy az alkil-szulfonilező reagensek, mint például azok, amelyeket itt ismertetünk, nem drágák és így különösen megfelelőek az (1) általános képletű vegyületek kereskedelmi előállítására, és ezeket tovább módosítva az (5) általános képletű vegyületek előállítására. Végül jelen találmányunk megengedi a két lépést, (a) metilezésnek és (b) alkil-szulfonilezésnek a kivitelét nem-kriogén hőmérsékleteken, azaz $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ feletti hőmérsékleteken. Ennek megfelelően a jelen találmány egy közvetlen és regioszelektív utat kínál az 5-(alkánszulfonil)-2-bróm-piridinek előállítására.

A következőkben találmányunkat összefoglaljuk.

A találmányunk szerinti eljárás (1) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik, amely eljárás a következő lépéseket tartalmazza:

(a) egy (2) képletű vegyületet egy Grignard-reagenssel reagáltatunk, és



(b) az (a) lépésben kapott terméket egy (1-6 szénatomos alkil)szulfonilező reagenssel reagáltatjuk,

ahol R^1 jelentése helyettesítetlen 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A találmány egyik megvalósítási módjában R^1 jelentése helyettesítetlen 1-3 szénatomos alkilcsoport. A találmány szerinti még előnyösebb megvalósítási módban R^1 jelentése metilcsoport. A találmány szerinti legelőnyösebb megvalósítási módban R^1 jelentése metilcsoport és az alkil-szulfonilező reagens egy metil-szulfonilező reagens.

Egy másik találmány szerinti megvalósítási módban a Grignard-reagens egy lineáris vagy elágazó szénláncú (1-10 szénatomos alkil)magnézium-halogenid, azaz egy $RMgX$ általános képletű vegyület, ahol R jelentése lineáris vagy elágazó szénláncú 1-10 szénatomos alkilcsoport és X jelentése halogénatom. A találmány szerinti egyik előnyös megvalósítási módban a Grignard-reagens egy (1-4 szénatomos alkil)magnézium-halogenid, mint például metilmagnézium-halogenid, etilmagnézium-halogenid, propilmagnézium-halogenid, izopropilmagnézium-halogenid, butilmagnézium-halogenid vagy (terc-butil)magnézium-halogenid. Egy különösen előnyös megvalósítási módban a Grignard-reagens izopropilmagnézium-klorid.

A találmány szerinti másik megvalósítási módban az (a) lépést egy oldószerben kivitelezzük, amely oldószert a következők közül választjuk meg: dietil-éter, tetrahydrofurán (THF), glyme (1,2-dimetoxietán) vagy diglyme [bisz(2-metoxietil)éter]. A találmány szerinti előnyös megvalósítási módban az (a) lépést tetrahydrofuránban kivitelezzük.

A találmány szerint egy másik megvalósítási módban az (a) lépést körülbelül $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és szobahőmérséklet közötti hőmérséklettartományban (körülbelül $20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$) játszadjuk le. A találmány szerint egy másik megvalósítási módban az (a) lépést körülbelül $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és körülbelül $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérséklettartományban játszadjuk le. A találmány szerinti másik megvaló-

sítási móban az (a) lépést körülbelül 30 perc és körülbelül 4 óra közötti időperiódus alatt, előnyösen körülbelül 45 perc alatt játszadjuk le.

A találmány szerinti további megvalósítási módban az alkil-szulfonilező reagens egy (1-6 szénatomos alkán)szulfonil-halogenid vagy (1-6 szénatomos alkán)szulfonsavanhidrid. Egy előnyös találmány szerinti megvalósítási módban az alkil-szulfonilező szer egy R^1SO_2X általános képletű alkánszulfonil-halogenid, ahol X jelentése klóratom vagy fluoratom. A találmány szerinti előnyös megvalósítási módban az alkánszulfonil-halogenid egy helyettesítetlen (1-3 szénatomos alkán)szulfonil-halogenid. Egy még előnyösebb megvalósítási módban az alkánszulfonil-halogenid metánszulfonil-fluorid vagy metánszulfonil-klorid. Egy különösen előnyös találmány szerinti megvalósítási módban az alkánszulfonil-halogenid metánszulfonil-klorid. A találmány szerinti másik előnyös megvalósítási módban az alkil-szulfonilező szer egy $(R^1SO_2)_2O$ általános képletű alkánszulfonsavanhidrid. A találmány szerinti még előnyösebb megvalósítási módban az alkánszulfonsavanhidrid egy helyettesítetlen (1-3 szénatomos alkán)szulfonsavanhidrid. A találmány szerinti legelőnyösebb megvalósítási módban az alkánszulfonsavanhidrid metánszulfonsavanhidrid.

A találmány szerinti további megvalósítási módban a (b) lépét tetrahidrofuranban kivitelezjük.

A találmány szerinti további megvalósítási módban az eljárás továbbá egy (3') képletű vegyület előállítását foglalja magában az (1) általános képletű vegyületek hidrazinolízisével, egy amin és egy megfelelő oldószer jelenlétében. Egy találmány szerinti megvalósítási módban a hidrazinolízist egy hidrazin, mint például hidrazin-hidrát alkalmazásával kivitelezjük. Egy találmány szerinti megvalósítási módban az amint a következők közül választjuk meg: trietilamin, diizopropiletilamin, 2,6-lutidin és N,N,N',N'-tetrametiletiléndiamin. A találmány szerinti előnyös megvalósítási módban az

amin trietilamin. Egy találmány szerinti másik megvalósítási módban a megfelelő oldószer a hidrazinolízishez a következők közül megválasztott: víz, diklórmétán, diklóretán és toluol. A találmány szerinti előnyös megvalósítási módban az oldószer víz.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek bázikus természetűek, mint például a (3') képletű vegyület és ily módon különböző szeretlen vagy szerves savakkal különböző sók képzésére alkalmasak. A bázikus vegyületek savaddíciós sói a találmány szerinti eljárással készségesen állíthatók elő oly módon, hogy a bázisos vegyületet egy lényegében ekvivalens mennyiségű választott ásványi vagy szerves sav vizes oldószeres közegében vagy megfelelő szerves oldószeres közegével kezeljük. Az oldószer óvatos eltávolítása után a kívánt szilárd sót kapjuk. A kívánt sót előállíthatjuk csapadék formájában is a szabad bázis szerves oldószeres oldatából, amihez megfelelő ásványi vagy szerves savat adunk.

A találmány szerinti további megvalósítási módban az eljárás szintén tartalmazza a (3) általános képletű vegyület egy savval történő kezelését egy megfelelő oldószerben. Egy előnyös megvalósítási módban a sav hidrogén-klorid. Egy találmány szerinti megvalósítási módban a (3) általános képletű vegyület savaddíciós sója hidroklorid-só.

A találmány szerinti további megvalósítási módban a hidrazinolízist szobahőmérséklet és körülbelül 100 °C, előnyösen körülbelül 70 °C közötti hőmérsékleten kivitelezük. A találmány szerinti megvalósítási módban a hidrazinolízist körülbelül 3 óra és körülbelül 24 óra időperiódus, előnyösen körülbelül 5 óra alatt játszadjuk le.

A jelen találmányunk vonatkozik a találmány szerinti eljárással előállított (3) általános képletű vegyület hidroklorid addíciós sójának az előállítására is.

Megjegyezzük, hogy a „keverék” kifejezést, amennyiben másképp nem

jelezzük, olyan értelemben használjuk, hogy nem vagyunk tekintettel a komponensek diszpergáltsági állapotára.

A leírásunkban alkalmazott „szerves oldószer” kifejezés alatt – ha csak másképpen nem jelezzük – nem vizes oldószert vagy nemvizes oldószerek elegyét értjük.

Az itt ismertetett eljárások előnyös megvalósítási módjaiban a reakciót körülbelül atmoszférikus nyomáson játszadjuk le. Leírásunkban az „atmoszférikus nyomás” alatt olyan nyomást értünk, ami egy adott tengerszint feletti meteorológiai atmoszférikus normál nyomástartománynak felel meg. Míg „emelt nyomás” alatt az atmoszférikus nyomás feletti nyomásokat értjük. Az itt ismertetett eljárások megvalósítási módjaiban a reakciót emelt nyomáson kivitelezük.

Ha csak másképpen nem jelezzük, „alkilcsoport” alatt, csakúgy, mint az egyéb csoportokban (mint például alkoxics csoport) hivatkozott alkilmaradékok alatt olyan csoportot értünk, ami lehet lineáris vagy elágazó szénláncú (mint például metil-, etil-, *n*-propil-, *izopropil*-, *n*-butil-, *izobutil*-, *szek-butil*-, *terc-butil*-csoport) és lehet ciklusos (mint például ciklopropil- vagy ciklobutilcsoport); adott esetben szubsztituált 1-3 megfelelő szubsztituenssel, ami például fluoratómmal, klóráttal, trifluormetil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 6-10 szénatomos ariloxi-, trifluormetoxi-, difluormetoxi- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal. A „minden egyes említett alkilcsoport” kifejezés, ahogy leírásunkban alkalmazzuk, a fentiekben említett alkilcsoportok bármelyikére vonatkozhat, például lehet alkoxi-, alkenil- vagy alkilaminocsoport.

Ha csak másképpen nem jelezzük, leírásunkban „halogénatom” alatt felcserélhető módon fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értünk és „halogénid” alatt fluorid-, klorid-, bromid- vagy jodid-aniont értünk.

Leírásunkban „halogénnel szubsztituált alkilcsoport” kifejezést olyan



alkilcsoportra alkalmazzuk, amit a fentiekben ismertettünk és egy vagy több halogénatommal helyettesítve lehet, például – de nem korlátozva ezekre – a következő csoportokat: klórmetil-, diklórmetil-, fluormetil-, difluormetil-, trifluormetil-, 2,2,2-triklóretil-csoport és ezekhez hasonló csoportokat; és adott esetben 1-3 megfelelő szubsztituenssel szubsztituálva lehet, mint például fluor- vagy klóratommal, trifluormetil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 6-10 szénatomos ariloxi-, trifluormetoxi-, difluormetoxi- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal.

Leírásunkban „alkenilcsoport” alatt egyenes vagy elágazó szénláncú telítetlen 2-6 szénatomos csoportokat értünk, beleértve – de nem korlátozva ezekre – a következő csoportokat: etenil-, 1-propenil-, 2-propenil- (allilcsoport), izopropenil-, 2-metil-1-propenil-, 1-butenil-, 2-butenil-csoport és az ehhez hasonló csoportok; amelyek adott esetben 1-3 megfelelő szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek, amely szubsztituensek a következők: fluor- vagy klóratom, trifluormetil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 6-10 szénatomos ariloxi-, trifluormetoxi-, difluormetoxi- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Leírásunkban „alkinilcsoport” alatt olyan egyenes vagy elágazó szénláncú 2-6 szénatomos szénhidrogénecsoporthoz értünk, ami egy hármas kötést tartalmaz, beleértve, de nem korlátozva ezekre a következő csoportokat: etinil-, propinil-, butinilcsoport vagy ehhez hasonló csoportok; amelyek adott esetben 1-3 megfelelő szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek, amely szubsztituensek a következők: fluor- vagy klóratom, trifluormetil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 6-10 szénatomos ariloxi-, trifluormetoxi-, difluormetoxi- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Leírásunkban az „alkoxicsoporthoz” kifejezés O-alkil-csoportra vonatkozik, ahol az alkilcsoport a fentiekben megadott.

Leírásunkban az „alkoxikarbonilcsoport” kifejezés olyan alkoxicsoporthoz vonatkozik, amelyet a fentiekben ismertettünk, és amelyik egy karbo-



nilcsoportoz (>C=O) kapcsolódik, amely karbonilcsoport a kapcsolódási helyet is jelenti.

A „gyógyszerészetileg elfogadható só(k)”, ha csak másképpen nem jelezzük, magában foglalja a savas vagy bázikus csoportok, amelyek a találmány szerinti vegyületekben jelen lehetnek, sóit. A jelen találmány szerinti eljárással előállított vegyületek bázikus természetűek és ily módon különböző szerves vagy szerves savakkal nagy variációban sókat alkothatnak. A savak, amelyeket alkalmazhatunk a találmányunk szerinti bázikus vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóinak képzéséhez azok, amelyek nem toxikus savaddíciós sókat képeznek, azaz sókat, amelyek gyógyszerészetileg elfogadható anionokat tartalmaznak, mint például hidroklorid-, hidrobromid-, hidrojodid-, nitrát-, szulfát-, biszulfát-, foszfát-, savfoszfát-, izonikotinát-, acetát-, laktát-, szalicilát-, citrát-, savcitrát-, tartarát-, pantotenát-, bitartarát-, aszkorbát-, szukcinát-, maleát-, gentizinát-, fumarát-, glukonát-, glukaronát-, szacharát-, formiát-, benzoát-, glutamát-, metánszulfonát-, etánszulfonát-, benzolszulfonát-, p-toluolszulfonát- és pamóatsó [azaz 1,1'-metilén-bisz(2-hidroxi-3-naftoát)só]. A találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületek, amelyek aminocsoportot tartalmaznak, azok különböző aminosavakkal, a fent említett savak mellett, gyógyszerészetileg elfogadható sókat alakíthatnak ki.

Jelen találmányunk magában foglalja az olyan eljárásokat is, amelyek olyan (1) általános képletű vegyületek előállítására szolgálnak, amelyekben egy vagy több hidrogénatom, szénatom, nitrogénatom vagy egyéb atom ezen atomok izotópjaival helyettesítve van. Az ilyen vegyületek diagnosztikai eszközként és anyagcsere, farmakokinetikai és kötődési vizsgálatokban használhatók. A találmány szerinti eljárásokban alkalmazható izotópok magukban foglalják a hidrogénatom, szénatom, nitrogénatom, oxigénatom, kénatom, fluoratom és klóratom izotópjait, mint például ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C ,



^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F és ^{36}Cl izotópokat.

A jelen találmány szerinti eljárások, amelyek a fentiekben említett izotópokat és/vagy egyéb atomok egyéb izotópjait alkalmazzák, jelen találmányunk tárgyköréhez tartoznak. A jelen találmányunk szerinti eljárással előállított bizonyos izotóposan jelölt vegyületek, mint például azok, amelyekbe a radioaktív izotópokat, mint például ^3H és ^{14}C izotópokat beépítettük, hatásosak gyógyszer és/vagy szövet szubsztrát eloszlási vizsgálatokban. A trícium, azaz ^3H , és szén-14, azaz ^{14}C izotópok különösen előnyösek, mivel könnyen előállíthatók és kimutathatók. Továbbá, nehezebb izotópokkal történő szubsztitúció, mint például deutériummal, azaz ^2H -val, a nagyobb metabolikus stabilitás miatt bizonyos terápiás előnyöket biztosít, mint például a megnövekedett *in vivo* felezési idő vagy kisebb dózisirány, és így bizonyos körülmények között előnyösebbek lehetnek. A találmányunk szerinti eljárásokkal előállított izotóposan jelölt vegyületeket általában elő lehet állítani az eljárásokat ismertető reakciósémák és/vagy a következőkben ismertetett példák alapján oly módon, hogy az izotóposan nem jelölt reagenst egy izotóposan jelölt reagenssel helyettesítjük.

A következőkben találmányunkat részletezzük.

A találmányunk szerinti eljárást az 1. reakcióvázlaton mutatjuk be.

Az 1. és 2. reakcióvázlatok csak illusztratív jellegűek és a további részleteket a példákban ismertetjük. Az 1. és 2. reakcióvázlaton az R^1 és $\text{R}^a\text{-R}^c$ szubsztituensek jelentései a következők:

R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^a jelentése fenilcsoport, ami adott esetben 1-3 szubsztituenssel szubsztituált lehet, amely szubsztituenset egymástól függetlenül a következők közül választjuk meg: halogénatom, hidroxil-, ciano-, merkaptó-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, $-\text{OCF}_3$, (1-6 szénatomos alkil)-S-, (1-6 szénatomos alkil)-S(=O)-, (1-6



szénatomos alkil)-SO₂-, amino-, 1-6 szénatomos alkilamino-, di(1-6 szénatomos alkil)amino-, H₂N-(C=O)-, (1-6 szénatomos alkil)-NH-(C=O)- vagy formilcsoport;

R^b jelentése hidrogénatom vagy halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és

R^c jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, ami adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituált.

Az 1. reakcióvázlaton bemutatott reakció első lépése a 2,5-brómpiridin direkt alkil-szulfonilezése. A (2) képletű 2,5-dibrómpiridint egy 1) lépésben kezeljük egy Grignard-reagenssel és ezt követően 2) lépésben egy alkil-szulfonilező szerrel és így módon egy (1) általános képletű vegyületet állítunk elő. A Grignard-reagens, azaz RMgX, ahol R jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport és X jelentése halogénatom, előnyösen egy propil vagy butil Grignard-reagens, mint például propilmagnézium-halogenid vagy izopropilmagnézium-halogenid, legelőnyösebben izopropilmagnézium-klorid. A metilezési (Grignard) reakciót előnyösen szobahőmérséklet és körülbelül -20 °C hőmérséklet közötti hőmérsékleten, körülbelül 0,5-4 óra, előnyösen körülbelül 45 perc alatt kivitelezünk. Megfelelő oldószerként a Grignard-reakcióban alkalmazhatunk, de nem korlátozzuk ezekre, dietil-étert, tetrahidrofuránt (THF-et), glyme-t (1,2-dimetoxietánt) vagy diglyme-t [bis(2-metoxietil)étert]. Az előnyös oldószer a tetrahidrofurán.

Az alkil-szulfonilező szer előnyösen egy alkánszulfonil-halogenid (azaz R¹SO₂X, ahol X jelentése halogénatom) vagy egy alkánszulfonsavanhidrid [azaz (R¹SO₂)₂O általános képletű vegyület]. Előnyösen az alkánszulfonil-halogenid egy helyettesítetlen 1-3 szénatomos alkánszulfonil-halogenid. Még előnyösebben az alkánszulfonilező szer metánszulfonil-fluorid vagy metánszulfonil-klorid. Különösen előnyös a metánszulfonil-klorid. Egy előnyös alkánszulfonsavanhidrid egy helyettesítetlen 1-3 szénatomos



alkánszulfonsavanhidrid. Különösen előnyös alkánszulfonsavanhidrid a metánszulfonsavanhidrid.

A második, adott esetben kivitelezett lépés az (1) általános képletű vegyületek hidrazinolízise (3) általános képletű vegyületek előállítására. Az (1) általános képletű vegyületet egy hidrazinnal, mint például hidrazin-hidráttal reagáltatjuk egy amin, mint például trietilamin, diizopropiletilamin, 2,6-lutidin, N,N,N',N'-tetrametiletiléndiamin, előnyösen trietilamin jelenlétében, és egy oldószer, mint például víz, diklórmétán, diklóretán, toluol, előnyösen víz jelenlétében, szobahőmérséklet és 100 °C közötti, előnyösen körülbelül 70 °C hőmérsékleten, körülbelül 3-24 óra, előnyösen 5 óra időperiódus alatt (3) általános képletű vegyületek előállítására.

A 2. reakcióvázlaton a (3) általános képletű vegyületek alkalmazását mutatjuk be az (5) általános képletű vegyületek előállításában. Az (5) általános képletű vegyületek előállítását a társfüggő US 09/724 446 számú bejelentésben (bejelentési nap: 2000. november 28.) ismertetjük, aminek teljes tartalmát itt referenciaként említjük meg. Az US 09/724 446 számú szabadalmi bejelentésnek megfelelő nemzetközi szabadalmi bejelentés a WO 01/41216 számon lett 2001. június 7-én lett közzétéve. Az (5) általános képletű vegyületek előállítási eljárását szintén a társfüggő US ideiglenes bejelentésben David Ripin, Michael Castaldi és Dennis Bourassa által a „Process for preparing heterocyclo-alkylsulfonil pyrazole derivatives” címen ismertetik, amelyet a jelen bejelentéssel egyidejűleg nyújtottunk be és amelynek a tartalmát itt referenciaként idézzük.

A hatásos vegyületeket, amelyeket az (1) általános képletű és (3) általános képletű vegyületek alkalmazásával a találmányunk szerinti eljárásokkal állítunk elő, ezeket adagolhatjuk orális, parenterális, helyi vagy rektális úton az emberekben, kutyákban, macskákban vagy egyéb haszonállatokban előforduló gyulladás és egyéb betegségekkel kapcsolatos gyulladás, mint



például artritisz, neurodegeneráció és vastagbélrák kezelésében vagy csillapításában.

Általában a hatóanyagokat a legkívánatosabb módon körülbelül 0,2-200 mg/kg/nap dózistartományban egyedüli vagy osztott dózisokban (azaz 1-4 dózis/nap) adagolhatjuk, bár variációk előfordulhatnak az egyedtől, testtömegtől és a kezelendő egyed kondíciójától, valamint a választott adagolási módtól függően. Mindazonáltal dózisszintet, ami körülbelül a 4-50 mg/kg/nap tartományban van, előnyös módon alkalmazunk. Variációk mindazonáltal előfordulhatnak a kezelendő emlősök fajtájától és azok az említett gyógyszerre való egyéni válaszaitól csakúgy, mint a választott gyógyszerészeti készítmény típusától, az időperiódustól és az intervallumtól, amelyben az ilyen beadagolást kivitelezzük, függően. Bizonyos esetekben a fent említett tartomány alsó határa alatti dózisszintek megfelelőek lehetnek, míg más esetekben még nagyobb dózisokat is lehet alkalmazni anélkül, hogy bármiféle hátrányos mellékhatást okoznánk azzal a feltétellel, hogy az ilyen nagyobb dózisokat először szétosztjuk számos kisebb dózisértékre és ezt adagoljuk a nap folyamán.

A hatóanyagokat adagolhatjuk önmagukban vagy gyógyszerészetileg elfogadható hordozó- vagy hígítóanyagokkal kombinálva a fentiekben ismertetett módokon, és az adagolást végezhetjük egyedüli vagy többszöri dózisokban. Még előnyösebben a hatóanyagot adagolhatjuk különböző dózisformákban, azaz ezeket kombinálhatjuk különböző gyógyszerészetileg elfogadható inert hordozókkal tabletták, kapszulák, pasztillák, pirulák, kemény cukorkák, porok, spray-k, krémek, balzsamok, kúpok, zselék, gélek, paszták, oldatok, kenőcsök, vizes szuszpenziók, injektálható oldatok, elixírek, szirupok és ezekhez hasonló formájában. Az ilyen hordozók magukban foglalnak szilárd hígítókat vagy töltőanyagokat, steril vizes közeget és különböző nemtoxikus szerves oldószereket is. Továbbá, az orális gyógy-



szerészeti készítményeket megfelelően édesíteni és/vagy ízesíteni lehet. Általában a hatóanyagok ilyen dóziskészítményekben körülbelül 5,0-70 tömeg% koncentrációban vannak jelen. Számos példája a megfelelő hordozóanyagoknak, hígítóanyagoknak, kötőanyagoknak, szétesést elősegítő szereknek, csúsztatószernek, édesítő- és ízesítőszernek, színezőanyagoknak vagy színezékeknek, emulgeálószernek, szuszpendálószernek, hígítóanyagoknak, pufferanyagoknak, krémeknek, zseléknek, géleknek, pasztáknak, tapaszoknak, kenőcsöknek stb., amelyek a gyógyszerészeti készítményekben és formulációkban hatásosak, ismertek a technika állásából, lásd például Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, US, 18. kiadás, Gennaro, 1545-1580. oldal, kiadva 1990-ben. Ezeknek a készítményeknek az előállítása steril körülmények között a technika állásából ismert standard gyógyszerészeti technikákkal kivitelezhető.

Az emberektől eltérő állatok, mint például szarvasmarha vagy háziállatok, mint például kutyák vagy macskák számára a hatóanyagoknak a beadagolását kivitelezhetjük az állatok táplálékába történő adagolással vagy szájon keresztül, mint az ivóvizükbe tett készítményként.

A hatóanyagot adagolhatjuk liposzómás szállítórendszerek formájában, mint például kis egyrétegű hólyagocskaként, nagyobb egyrétegű hólyagocskaként és többrétegű hólyagocskaként. A liposzómákat kialakíthatjuk foszfolipidekből, mint például koleszterinből, sztearilaminból vagy foszfatidilkolinokból.

A hatóanyagokat társíthatjuk célirányos gyógyszer hordozóanyagként oldható polimerekkel. Az ilyen polimerek magukban foglalják a következőket: poli(vinil-pirrolidon), pirán kopolimer, poli(hidroxipropil-metakrilamid)fenil, poli(hidroxietilaszpartamid)fenol vagy palmitoil maradékokkal szubsztituált poli(etilén-oxid)polilizin. Továbbá a hatóanyagokat társíthatjuk biodegradálható polimerek csoportjaival, amelyek hatásosak a gyógyszerek

kontrollált kibocsátásában, mint például politejsav, poliglikolsav, politejsav és poliglikolsav kopolimerek, poli(epszilon-kaprolakton), poli(hidroxi-butánsav), poliortoészterek, poliacetálok, polidihidropiránok, policianoakrilátok és hidrogélek térhálósított vagy amfipatikus blokk kopolimerei.

A következő példákban a jelen találmány szerinti intermediereket és előállítási eljárásukat illusztráljuk. Az 1. (i)-(iii) példa a találmány szerinti eljárás előnyös megvalósítási módját illusztrálja, mindazonáltal a jelen találmányunkat nem kívánjuk a példákban megadott részletekre korlátozni.

1. példa

2-Bróm-5-(metánszulfonil)piridin

(i) 50 g (211 mmól) 2,5-dibrómpiridint és 175 ml tetrahidrofuránt tartalmazó oldathoz 0 °C hőmérsékleten 274 mmól 2,0 mól/l izopropilmagnézium-kloridot adagolunk olyan sebességgel, hogy a hőmérsékletet 8 °C alatt tartsuk. A reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 45 percen át kevertetjük, majd -15 °C-ra hűtjük. A reakcióelegyhez 32,2 g (281 mmól) metánszulfonil-kloridot és 40 ml tetrahidrofuránt tartalmazó oldatot adagolunk olyan sebességgel, hogy a hőmérsékletet 5 °C-on tartsuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd 500 ml víz és 300 ml (terc-butil)metiléter hozzáadásával a reakciót kioltjuk. A rétegeket elválasztjuk és a vizes réteget 2 x 200 ml (terc-butil)metiléterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot 200 ml vízzel mossuk és bepároljuk. A nyersterméket 110 ml toluolból kristályosítjuk és a szilárd anyagot szűrjük. 29,4 g (hozam: 59 %) 2-bróm-5-(metánszulfonil)piridint kapunk.

¹H-NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,13 (s, 3H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (dd, J₁ = 8,3 Hz, J₂ = 2,7 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

(ii) A fenti (i) alatt ismertetett reakcióban metánszulfonil-fluoridot alkalmazva szulfonilezőszerként a terméket 53 %-os hozammal kapjuk.



(iii) A fenti (i) alatt ismertetett reakcióban metánszulfonsavanhidridet, azaz $(\text{CH}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ -ot alkalmazva szulfonilezőszerként a terméket 50 %-os hozammal kapjuk.

2. példa

2-Hidrazino-5-(metánszulfonil)piridin

27,5 g (116 mmól) 2-bróm-5-(metánszulfonil)piridint, 14,7 g (145 mmól) trietilamint, 7,26 g (145 mmól) hidrazin-hidrátot és 205 ml vizet tartalmazó szuszpenziót 70 °C hőmérsékletre melegítünk. A reakcióelegy homogén lesz, mielőtt a termék az elegyből kicsapódna (90 perc után). A reakcióelegyet 70 °C hőmérsékleten összesen 5 órán át kevertetjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni és 18 órán át kevertetjük. A csapadékos terméket szűréssel eltávolítjuk, vízmentesítjük és forró etanolban trituráljuk. A 2-hidrazino-5-(metánszulfonil)piridint 86 %-os hozammal kapjuk.

¹H-NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,12 (s, 3H), 4,44 (széles s, 2H), 6,80 (széles d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,57 (széles s, 1H).



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (1) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben R^1 jelentése helyettesítetlen 1-6 szénatomos alkilcsoport, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy
 - (a) egy (2) képletű vegyületet egy Grignard-reagenssel reagáltatunk, és
 - (b) az (a) lépésben kapott terméket egy 1-6 szénatomos alkilszulfonilező szerrel reagáltatjuk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás R^1 helyében metilcsoportot tartalmazó vegyületek előállítására, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy Grignard-reagensként lineáris vagy elágazó szénláncú 1-10 szénatomos alkil-magnézium-halogenidet alkalmazunk.
4. A 3. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy Grignard-reagensként lineáris vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkil-magnézium-halogenidet alkalmazunk.
5. A 4. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy Grignard-reagensként izopropil-magnézium-kloridot alkalmazunk.
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy az (a) lépést egy oldószerben kivitelezzük, amely oldószer dietil-éter, tetrahidrofurán, 1,2-dimetoxi-etán vagy bisz(2-metoxietil)éter lehet.
7. A 6. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy oldószerként tetrahidrofuránt alkalmazunk.
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy alkilszulfonilező szerként egy alkánszulfonil-halogenidet vagy egy alkánszulfonsavanhidridet alkalmazunk.
9. A 8. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy al-

kilszulfonilező szerként R^1SO_2X általános képletű alkánszulfonil-halogenidet alkalmazunk, ahol X jelentése fluoratom vagy klóratom.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy alkánszulfonil-halogenidként metánszulfonil-kloridot alkalmazunk.

11. A 8. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy alkilszulfonilező szerként $(R^1SO_2)_2O$ általános képletű alkánszulfonsavanhidridet alkalmazunk.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy alkánszulfonsavanhidridként metánszulfonsavanhidridet alkalmazunk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy a (b) lépést tetrahydrofuranban kivitelezzük.

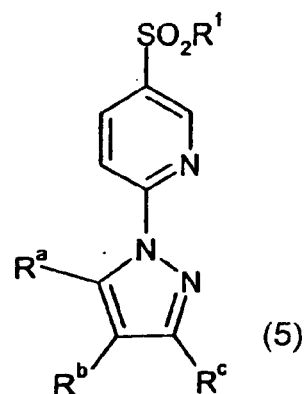
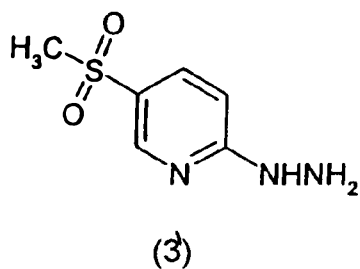
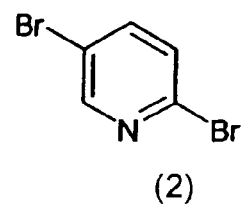
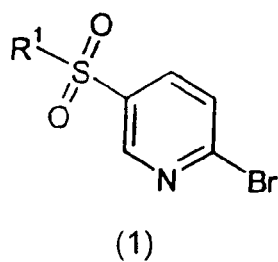
14. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy az eljárás a (3') képletű vegyület előállítását is tartalmazza egy (1) általános képletű vegyület hidrazinolízisével egy amin jelenlétében megfelelő oldószerben.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy a hidrazinolízist hidrazin-hidráttal alkalmazásával végezzük.

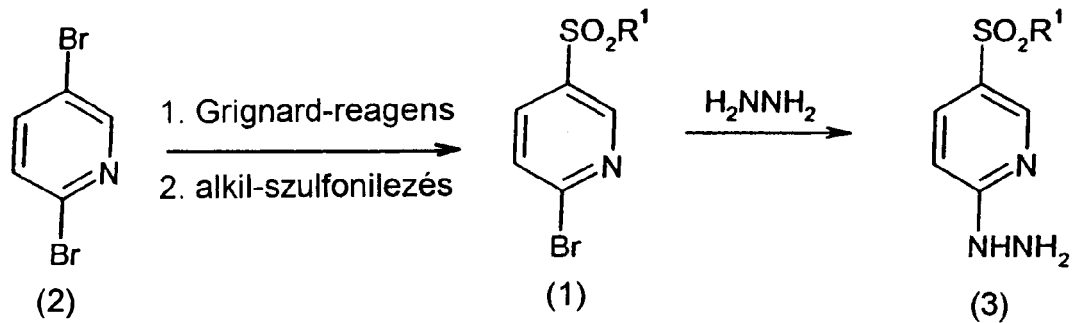
+ 1 lap rajz
ghl

A meghatalmazott:


DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Dr. Valyon József
vezető igazgató



1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat

