

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2006-485**
 (22) Přihlášeno: **01.08.2000**
 (30) Právo přednosti: **03.08.1999 US 1999/146997**
 (40) Zveřejněno: **12.09.2001**
(Věstník č. 9/2001)
 (47) Uděleno: **18.09.2008**
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **29.10.2008**
(Věstník č. 44/2008)
 (86) PCT číslo: **PCT/US2000/020917**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/009102**

(11) Číslo dokumentu:

299 711

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 231/06 (2006.01)
C07C 51/083 (2006.01)
C07D 231/00 (2006.01)

(73) Majitel patentu:

ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.,
 Raritan, NJ, US

(72) Původce:

Abdel-Magid Ahmed F., Ambler, PA, US
 Harris Bruce D., Lansdowne, PA, US
 Maryanoff Cynthia A., Buckingham Township, PA, US

(74) Zástupce:

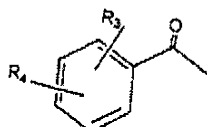
Čermák Hořejš Myslíl a spol., JUDr. Karel Čermák,
 advokát, Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

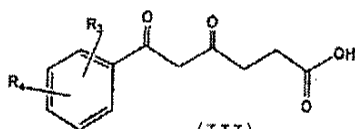
**Způsob přípravy 6-aryl-5,6-dioxohexanové
 kyseliny**

(57) Anotace:

Způsob přípravy 6-aryl-5,6-dioxohexanové kyseliny obecného vzorce III, kde R_3 a R_4 jsou stejné nebo různé a jsou jednotlivě vybrány ze souboru sestávajícího z vodíku, alkylu s 1 až 8 C, alkoxykupiny s 1 až 8 C, aminoskupiny, acetamidokupiny, fenyly, halogenskupiny, hydroxyskupiny, alkylsulfonylu s 1 až 8 C, alkylthioskupiny s 1 až 8 C, nitroskupiny, trifluormethylu a omegatrilfluormethylalkoxylové skupiny s 1 až 8 C v alkoxylové části, nebo kde R_3 a R_4 dohromady s fenylovou skupinou, na níž jsou navázány, tvoří naftylovou nebo substituovanou naftylovou skupinu; při němž se sloučenina obecného vzorce II, kde R_3 a R_4 mají výše uvedený význam, nechává reagovat se sukcinanhydridem a alkoxidovou bází. 6-Aryl-5,6-dioxo- hexanová kyselina vzorce III je vhodná jako meziprodukt pro přípravu 1,5-diaryl-3-substituovaných pyrazolů, zvláště pak 5-(4-chlorfenyl)-N-hydroxy-1-(4-methoxy-fenyl)-N-methyl-1H-pyrazol-3-propanamidu, což je sloučenina známá jako tepoxalin.



(II)



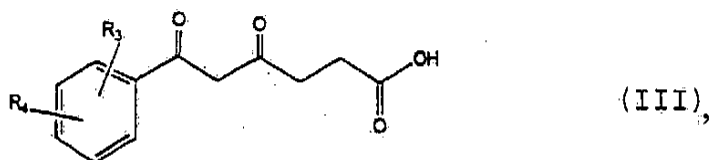
(III)

CZ 299711 B6

Způsob přípravy 6-aryl-5,6-dioxohexanové kyseliny

Oblast techniky

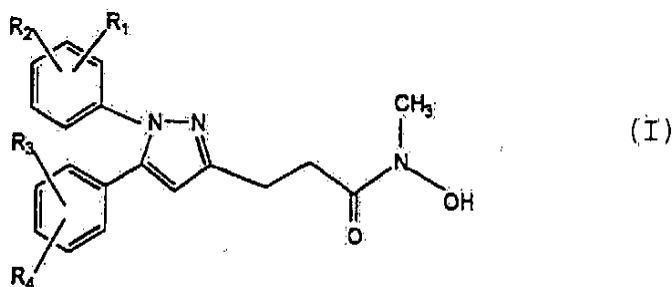
- 5 Vynález se týká způsobu přípravy 6-aryl-5,6-dioxohexanové kyseliny obecného vzorce III



kde

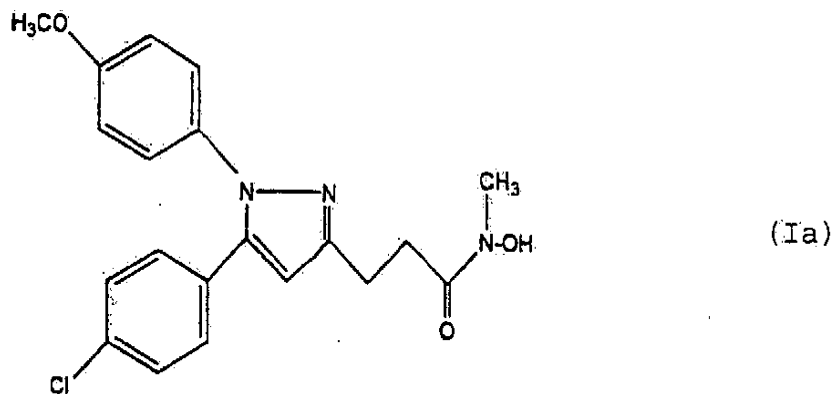
- 10 R_3 a R_4 jsou stejné nebo různé a jsou jednotlivě vybrány ze souboru sestávajícího z vodíku, alkylu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupiny, acetamidogrupiny, fenylu, halogenskupiny, hydroxyskupiny, alkylsulfonylu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, nitroskupiny, trifluormethylu a omegatrifluormethylalkoxylové skupiny s 1 až 8 C v alkoxylové části, nebo kde R_3 a R_4 dohromady s fenylovou skupinou, na níž jsou navázány, tvoří naftyllovou nebo substituovanou naftyllovou skupinu.

- 15 6-Aryl-5,6-dioxohexanová kyselina obecného vzorce III je vhodná jako meziprodukt pro přípravu 1,5-diaryl-3-substituovaných pyrazolů obecného vzorce I:



kde

- 20 R_1 , R_2 , R_3 a R_4 jsou stejné nebo různé a jsou jednotlivě vybrány ze souboru sestávajícího z vodíku, alkylu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupiny, acetamidogrupiny, fenylu, halogenskupiny, hydroxyskupiny, alkylsulfonylu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, nitroskupiny, trifluormethylu a omegatrifluormethylalkoxylové skupiny s 1 až 8 C v alkoxylové části, nebo kde R_1 , R_2 nebo R_3 , R_4 dohromady s fenylovou skupinou, na níž jsou navázány, tvoří naftyllovou nebo substituovanou naftyllovou skupinu, zvláště pak 5-(4-chlorfenyl)-N-hydroxy-1-(4-methoxyfenyl)-N-methyl-1H-pyrazol-3-propanamidu, což je sloučenina vzorce Ia
- 25



známá jako tepoxalin.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny vzorce I a způsob přípravy a použití sloučenin vzorce I je popsán v patentu US 4 826 868, vydaném 2. května 1989, který je zde citován jako odkaz namísto přenesení jeho celého obsahu do popisu tohoto vynálezu.

Tepoxalin je možným inhibitorem jak cyklooxygenasové, tak lipoxygenasové dráhy kaskády arachidonové kyseliny (patent US 4 826 868 a Robinson, C., *Drugs of the Future*, 15, 9. 902 (1990)).

Známé postupy syntézy tepoxalinu zahrnují následující: Patent US 4 826 868 popisuje reakci alkoholu, 5-(4-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-3-propanolu s Jonesovým činidlem za vzniku kyseliny, 5-(4-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-3-propanové kyseliny, která reaguje s dimethylformamidem a oxalylchloridem v tetrahydrofuranu (THF), který potom reaguje s methylhydroxylamin hydrochloridem a triethylaminem v THF.

Patent US 4 898 952 popisuje způsob přípravy tepoxalinu, který zahrnuje reakci hydrazinu s diketokyselinou za vzniku pyrazolové kyseliny, která reaguje s dimethylformamidem a oxalylchloridem za získání chloridu pyrazolové kyseliny, který reaguje s methylhydroxylaminem-hydrochloridem a triethylaminem za získání tepoxalinu. Diketokyselina je připravena přidáním příslušně substituovaného acetofenonu do roztoku diisopropylamidu lithného (LDA vyrobený z diisopropylaminu a n-butyllithia v THF při nízké teplotě). Alternativně může být použit jako báze hexamethyldisilazid lithný namísto diisopropylamidu. Sukcinanhydrid je potom přidán do tohoto roztoku pro přípravu diketokyseliny.

Patent US 5 117 054 popisuje způsob, kde p-chloracetofenon reaguje se sukcinanhydridem za vzniku 4-chlor- γ,ϵ -dioxobenzenhexanové kyseliny, která reaguje s acetanhydridem nebo acetylchloridem za získání 5-[2-(4-chlorfenyl)-2-oxoethyliden]dihydro-2(3H)-furanonu. Tato sloučenina je potom přidána do směsi N-methylhydroxylaminu hydrochloridu a aminové báze, jako je triethylamin, Hunigova báze, pyridin nebo lutidin, a rozpouštědla, jako je methylenchlorid nebo chloroform za vzniku 4-chlor-N-hydroxy-N-methyl- γ,ϵ -dioxobenzenhexanamidu, který je sloučen s 4-methoxyfenylhydrazinem hydrochloridem, aminovou bází, jak je popsána výše v alkoholovém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol nebo propanol.

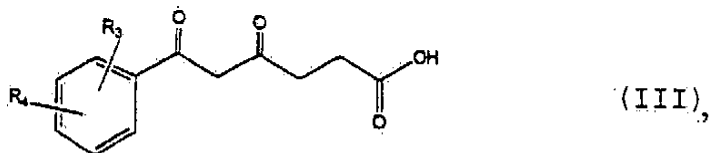
Příprava 4-chlor- γ,ϵ -dioxo-benzenhexanové kyseliny z p-chlor-acetofenonu s použitím různých bází vybraných z diisopropylamidu lithného (LDA); LDA.LiCl; diisopropylamidu hořečnatého (MDA); MDA.LiBr; MDA. 2LiBr nebo bis(trimethylsilyl)amidu lithného byla popsána v Murray a kol., *Synthesis* 1991, str. 18-20.

S ohledem na cenu, toxicitu a otázky bezpečnosti by bylo vhodné syntetizovat 1,5-diaryl-3-substituované pyrazoly, zejména tepoxalin, bez reakčních činidel hexamethyldisilazidu lithného, oxalylchloridu a methylenchloridu a bez přebytku p-chloracetofenonu.

Současný vynález umožňuje připravovat tepoxalin v mnohem vyšších celkových výtěžcích a za nižší ceny než při známých postupech.

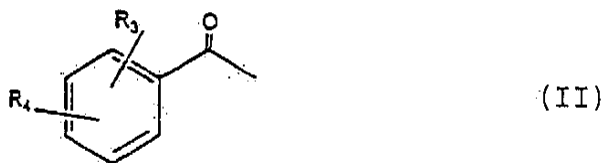
Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob přípravy 6-aryl-5,6-dioxohexanové kyseliny obecného vzorce III



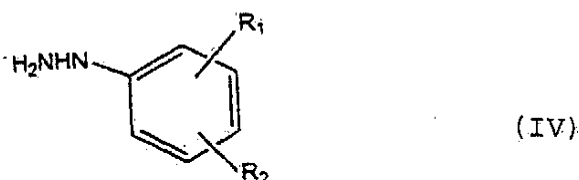
kde

- 5 R_3 a R_4 jsou stejné nebo různé a jsou jednotlivě vybrány ze souboru sestávajícího z vodíku, alkylu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupiny, hydroxy skupiny, acetamid skupiny, fenyly, halogenskupiny, alkylsulfonylu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, nitro skupiny, trifluormethylu a omegatrifluormethylalkoxylové skupiny s 1 až 8 C v alkoxylové části, nebo kde R_3 a R_4 dohromady s fenylovou skupinou, na níž jsou navázány, tvoří naftyllovou nebo substituovanou naftyllovou skupinu i jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce II

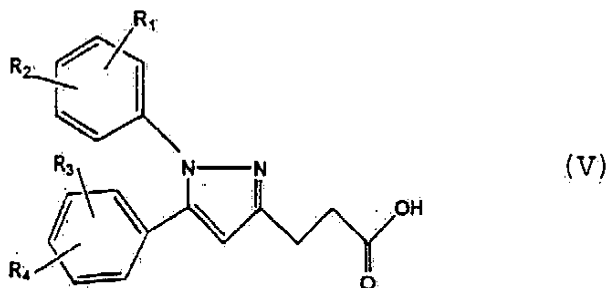


- 10 kde R_3 a R_4 mají výše uvedený význam, nechává reagovat se sukcinanhydridem a alkoxidovou bází.

Při přípravě 1,5-diaryl-3-substituovaných pyrazolů obecného vzorce I definovaných výše se postupuje tak, že se reakcí sloučeniny obecného vzorce III se sloučeninou obecného vzorce IV



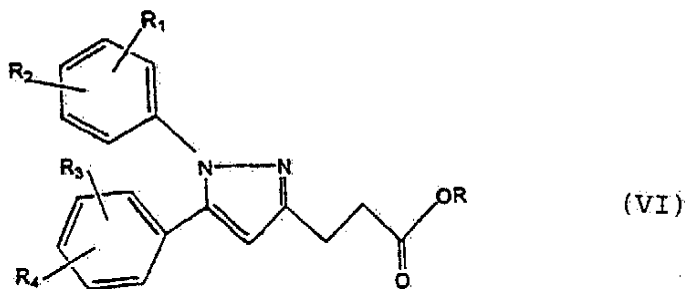
- 15 kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, připraví kyselina obecného vzorce V



- 20 kde R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají výše uvedený význam; kyselina obecného vzorce V se nechá reagovat s hydroxysloučeninou obecného vzorce



kde R je nižší alkyl, jako je methyl, ethyl, isopropyl, přednostně ethyl, nebo aryl, za vzniku esteru obecného vzorce VI



- 25 kde R a R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají výše uvedený význam; a nakonec se ester obecného vzorce VI po případné izolaci nechává reagovat s N-methylhydroxylamin hydrochloridem za vzniku 1,5-diaryl-3-substituovaného pyrazolu obecného vzorce I.

Reakce esteru vzorce VI s N-methylhydroxylaminemhydrochloridem se přednostně provádí za přítomnosti báze, jako je alkoxidová báze, aminová báze nebo anorganická báze, jako NaOH nebo KOH, přednostně ethoxid sodný v ethanolu, za získání odpovídající sloučeniny vzorce I.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

- 5 Ve výše uvedených vzorcích R_1 , R_2 , R_3 a R_4 jsou substituenty na fenylových kruzích, které samy o sobě nahrazují vodíkové atomy na pozicích 1 a 5 pyrazolového kruhu. Je výhodné, když alespoň jeden z R_1 a R_2 , a jeden z R_3 a R_4 je umístěn v poloze 4 příslušného fenylového kruhu. Alkylové zbytky s 1 až 8 atomy uhlíku zahrnují například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sek.butyl, *tert*-butyl, n-pentyl, 2-methyl-3-butyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, neo-
- 10 pentyl, n-hexyl, 1-methylpentyl, 3-methylpentyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 2-hexyl, 3-hexyl, oktyl a podobné zbytky.

Alkoxy skupina s 1 až 8 atomy uhlíku znamená etherové skupiny vytvořené z výše popsaných alkylskupin s 1 až 8 atomy uhlíku. Jako příklady těchto skupin je možno uvést methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy a podobné skupiny.

- 15 Alkylthioskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku ve významu R_1 , R_2 , R_3 a R_4 jsou thioetherové skupiny, které jsou analogické alkoxyskupinám popsaným výše.

Halogenové zbytky přednostně zahrnují chlor a brom a dále také fluor a jod.

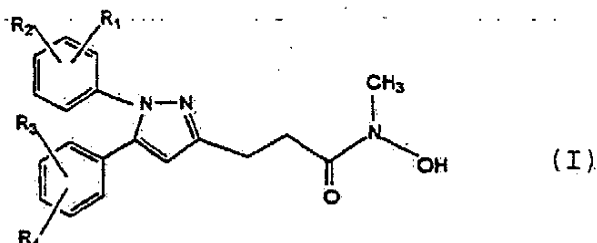
- Alkylsulfonylové s 1 až 8 atomy uhlíku zbytky obsahují dříve popsaný alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku vázaný na SO_2 část, která je sama o sobě také vázána na fenylový kruh. Jako příklady těchto skupin je možno uvést methylsulfonyl, ethylsulfonyl, 2-ethylbutylsulfonyl a podobně.
- 20

Omega-trifluormethylalkoxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části je alkoxy skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, popsaná výše, která je substituována trifluormethylovou skupinou na pozici nejdále na alkylovém řetězci od místa vazby na fenylový kruh. Příkladem těchto zbytků je 2,2,2-trifluorethoxyskupina.

- 25 Naftylové a substituované naftylové zbytky mohou být připojeny v poloze 1 nebo 2 za vzniku 1-naftyl- nebo 2-naftyl-substituentu. Substituenty na naftylových zbytcích mohou být kterékoliv z výhodných substituentů arylskupiny. Jako příklady substituovaného 1- a 2-naftylu je možno uvést 6-methoxy-2-naftyl a pod.

- 30 Termín „alkoxidová báze“ se týká nižšího primárního alkoxidu, sekundárního alkoxidu nebo terciárního alkoxidu jako je methoxid, ethoxid, 2-propoxid, *tert*-butoxid a podobné. Výhodnou bází je terciární alkoxid a přednostně *tert*-butoxid draselný.

Ve výhodném provedení se připravují sloučeniny vzorce I



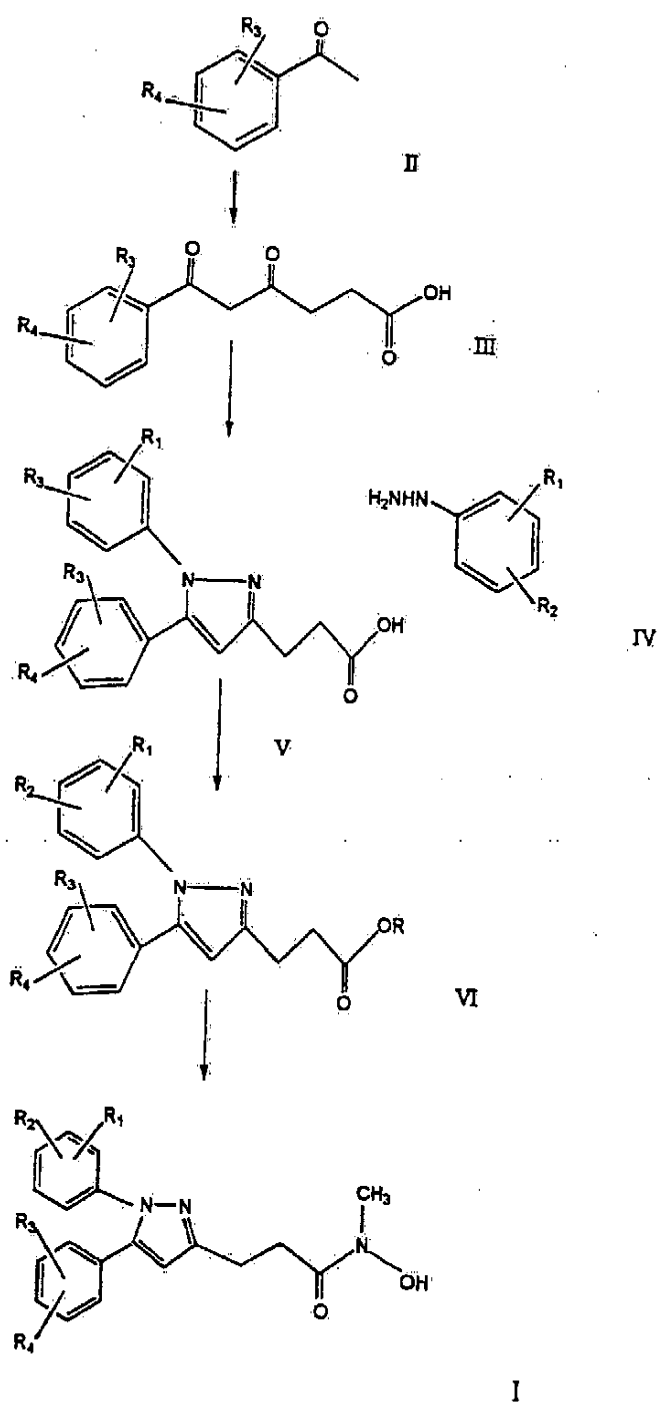
kde

- | | | |
|----|------------|------------|
| 35 | R_1, R_2 | R_3, R_4 |
| | 4-OEt | 4-Cl |
| | 3,4-diOMe | 4-Cl |
| | 2-OMe | 4-Cl |
| | 4-OMe | 4-Me |
| 40 | 4-Cl | 4-OMe |
| | 4-OMe | 4-OMe |

	4-OMe	4-H
	4-OMe	3-Me
	4-OMe	3,4-diMe
	4-OMe	2,4,6-tri-Me
5	4-OMe	2-Me
	4-OMe	4-Et
	4-OMe	4-CF ₃
	4-OMe	4-Cl
	4-OMe	4-F
10	4-H	4-Cl

V zejména výhodném provedení se připravuje tepoxalin (Ia), kde R₁ je 4-OMe a R₃ je 4-Cl, R₂ je H a R₄ je H.

15 SCHÉMA 1



Jak je znázorněno ve schématu I, sloučenina vzorce II, známá sloučenina nebo sloučenina připravená známými postupy, reaguje se sukcinanhydridem a alkoxidovou bází jako je Li, Na nebo K terc.alkoxid, přednostně K-terc.alkoxid, v polárním aprotickém rozpouštědle jako je dimethylformamid (DMF) nebo THF, přednostně DMF, přednostně při výchozí teplotě od asi 5 do 20 °C, výhodněji při 0 až 5 °C, zejména výhodně při 0 °C, potom zahřátím na teplotu 45 až 50 °C přednostně při 45 °C za získání odpovídající sloučeniny vzorce III.

Přednostně reaguje 1 ekvivalent sloučeniny vzorce II a také sukcinanhydridu se 2 ekvivalenty alkoxidové báze.

Sloučenina vzorce III je zpracována se sloučeninou vzorce IV, známou sloučeninou nebo sloučeninou připravenou známými postupy, nebo přednostně její HCl soli a bází jako je KHCO_3 , NaHCO_3 , KOH, nebo NaOH, přednostně NaHCO_3 , v nižším alkoholu jako rozpouštědle, jako je methanol, ethanol nebo 2-propanol, přednostně methanol, přednostně při teplotě od asi 45 do 55 °C, za získání odpovídající sloučeniny vzorce V. Sloučenina vzorce V je izolována známými postupy, zejména filtrací, aby se odstranil NaCl, očkováním krystalů a ochlazením filtrátu, a filtrací, aby se izolovala sloučenina vzorce V.

Sloučenina vzorce V reaguje v alkoholovém rozpouštědle jako je methanol, ethanol, 2-propanol, nebo benzylalkohol, přednostně ethanol, s katalytickým množstvím kyseliny, jako je kyselina sírová, kyselina chlorovodíková nebo p-toluensulfonová kyselina při teplotě refluxu za získání odpovídajícího esteru vzorce VI (methyl, ethyl, isopropyl, nebo benzyl, přičemž přednost se dává ethylu).

Ester vzorce VI je izolován běžnými postupy jako je koncentrace, očkování a filtrace získané pevné látky. Ester vzorce VI je zpracován s N-methylhydroxylaminem hydrochloridem (jako pevnou látkou nebo jako alkoholovým roztokem, který byl připraven z vodného roztoku) a bází jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, benzyloxid sodný nebo isopropoxid sodný) nebo N-methylhydroxylaminová volná báze (známá sloučenina) v alkoholovém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol, 2-propanol nebo benzylalkohol (přednostně ethanol) za získání produktu vzorce I. Produkt je izolován známými postupy, přednostně zchlazením vodou, po němž následuje filtrace.

Alternativně není ester vzorce VI izolován. V tomto případě je sloučenina vzorce V zpracována s alkoholem jako je methanol, ethanol, isopropanol nebo benzylalkohol, přednostně ethanolem, a katalytickým množstvím kyseliny, jako je kyselina sírová, kyselina chlorovodíková, nebo p-toluensulfonová kyselina, a zahřívána k refluxu za vzniku esteru vzorce VI a reakce je ochlazená. Výsledný roztok esteru vzorce VI reaguje přímo s N-methylhydroxylaminemhydrochloridem (jako pevnou látkou nebo alkoholovým roztokem, který byl připraven z vodného roztoku) a alkalizuje se vhodnou bází, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, benzyloxid sodný nebo isopropoxid sodný, přednostně ethoxidem sodným za vzniku produktu vzorce I. Produkt je izolován známými metodami, přednostně zchlazením vodou následovaným filtrací.

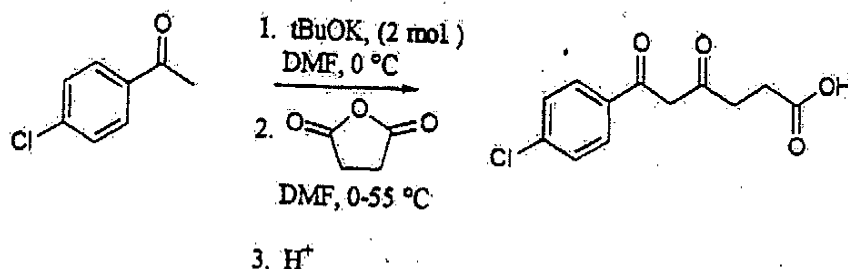
Alternativně není izolována kyselina vzorce V nebo ester vzorce VI, a sloučenina vzorce III je konvertována (bez izolování V nebo VI) na produkt vzorce I. V tomto případě sloučenina vzorce III je zpracována se sloučeninou vzorce IV, známou sloučeninou nebo sloučeninou připravenou známými metodami, nebo přednostně její HCl soli a bází jako je HCO_3 , NaHCO_3 , KOH, nebo NaOH, přednostně NaOH, v nižším alkoholu jako rozpouštědle, jako je MeOH, EtOH, nebo 2-propanol, přednostně v ethanolu, přednostně při teplotě od asi 20 do 55 °C (výhodně při teplotě okolí, přibližně 25 °C) za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce V. Výsledná směs sloučeniny vzorce V je potom zpracována s kyselinou, jako je kyselina sírová, kyselina chlorovodíková, nebo p-toluensulfonová kyselina, a je zahřívána k refluxu za produkce odpovídajícího esteru vzorce VI. Získaná reakční směs esteru vzorce VI je potom zpracována přímo s N-methylhydroxylaminem hydrochloridem (jako pevnou látkou nebo alkoholovým roztokem,

který byl připraven z vodného roztoku) a alkalizována vhodnou bází, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, benzyloxid sodný nebo isopropoxid sodný, přednostně ethoxidem sodným za vzniku odpovídajícího produktu vzorce I. Produkt je izolován známými metodami, přednostně zchlazením vodou následovaným filtrací.

Následující příklady popisují vynález ve větších podrobnostech a jsou předkládány pro ilustraci vynálezu, ale bez jeho omezení.

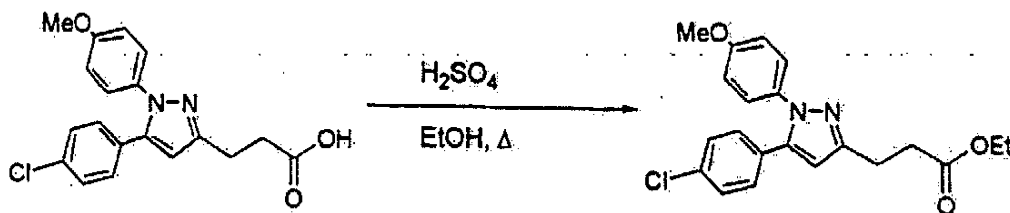
Příklady provedení vynálezu

Příklad 1



Terc-butoxid draselný (112,2 g, 1 mol) byl rozpuštěn v DMF (250 ml) a ochlazen na 0 °C pod atmosférou dusíku. Byl přidáván p-chlor-acetofenon (77,3 g, 0,5 mol) v DMF (50 ml) při 0 °C po asi 30 minut, potom byl míchán při 0 °C po 30 min. Sukcinanhydrid (50,0 g, 0,5 mol) byl rozpuštěn v DMF (170 ml) při teplotě místnosti (zahřívání může být potřebné pro rozpuštění sukcinanhydridu v DMF. Roztok by měl být ochlazen na teplotu místnosti před jeho přidáním do roztoku enolátu) a byl přidáván do výše uvedeného roztoku enolátu při 0 až 5 °C po 80 min. Reakční směs byla míchána při 0 až 5 °C po 25 min, potom byla zahřívána na 55 °C po 30 min. Reakční směs byla zchlazena přidáním vody (400 ml) bez vnějšího ochlazování; výsledná teplota byla asi kolem 52 až 55 °C. Bezprostředně po zchlazení byla reakční směs okyselena na pH 5 koncentrovanou HCl; výsledná teplota byla asi 55 až 56 °C. Reakční směs se stala světle hnědým kalným roztokem. Směs byla míchána a ochlazená na 5 až 10 °C. Žlutý pevný produkt se začal tvořit při asi 30 °C. Získaná žlutá pevná látka byla spojena filtrací a promyta vodou (300 ml). Když se většina vody vysuší, pevná látka se promyje toluenem (250 ml) pro odstranění zbytkového p-chloracetofenonu a většiny barvy. Pevná látka byla sušena na vzduchu přes noc. Výtěžek: 68,8 g (53 %).

Příklad 2

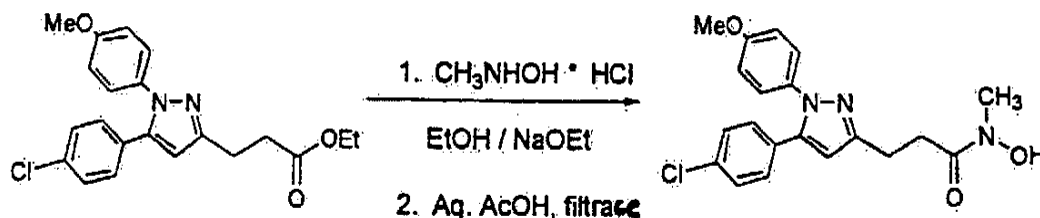


5-(4-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-3-propanová kyselina (300 g, 840 mmol) a ethanol (3 litry) byly vloženy do baňky. Za míchání byla přidávána koncentrovaná H₂SO₄ (2,4 ml, 86,4 mekv.). Reakční směs potom byla zahřívána pod refluxem. Po přibližně 30 minutách byla suspenze rozpuštěna. Reakce byla monitorována TLC (silikagel; hexan:ethyl-acetát:methanol; 70:20:10). Po refluxu po dobu 9 hodin byl všechn výchozí materiál zpracován a 2 litry ethanolu byly odstraněny destilací. Zbývající roztok byl ochlazen za míchání na 0 °C a zaočkován známým ethyl-5-(4-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-3-propanoátem. Získaná suspenze byla míchána při 0 °C po 30 minut a potom filtrována, promyta chladným ethanol (100 ml) a sušena ve vakuu (teplota místnosti, asi 5 mm Hg) za získání ethyl-5-(4-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-3-propanoátu (výtěžek 275,0 g, 85 %) jako čistě-

ho bílého prášku (t.t. = 80 až 81 °C). Dalšíh 27,9 g ethyl-5-(4-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-3-propanoátu bylo získáno jako světle hnědého prášku po snížení objemu matečné kapaliny na přibližně 100 ml a naočkováním, známým ethyl-5-(4-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-3-propanoátem.

5

Příklad 3



a) V peci vysušená 1000ml trojhrdlá baňka s kulatým dnem byla vybavena v peci vysušenou magnetickou míchací tyčinkou, vstupem argonu, sušicí trubičkou, teploměrem a 250ml dávkovací nálevkou vysušenou v peci. Baňka byla ochlazená na teplotu místnosti, přičemž byl přiváděn proud suchého argonu. Baňka byla naplněna suchým ethanolem (160 ml) (byl použit 200-jednotkový nenedaturovaný ethanol sušený 4 Å molekulárním sítem) přes dávkovací nálevku, a N-methylhydroxylamin-hydrochlorid (16,3 g; 0,195 mol) byl přidán do míchaného rozpouštědla za vzniku čirého bezbarvého roztoku. Získaná směs byla ochlazená ledovou vodní lázní (1 °C) za míchání, a dávkovací nálevka byla naplněna NaOEt (21 % hmotn, 170 ml; 0,46 mol). Všechn NaOEt byl přidán po kapkách do ochlazeného míchaného roztoku N-methylhydroxylamin-hydrochloridu v 30minutové periodě (NaCl vysrážen během přidávání, a teplota vzrostla na 6 °C). Po míchání výsledné suspenze přibližně 15 minut byl přidán ethylester (ethyl-5-(4-chlor-fenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-3-propanoát) (50,0 g; 0,13 mol) za důkladného míchání. Získaná směs byla ponechána míchat přibližně 10 minut, a potom byla reakční směs ponechána ohřát na teplotu místnosti. Reakce byla monitorována TLC (10% MeOH v CH_2Cl_2 pro produkt, 50% EtOAc v hexanu pro výchozí materiál).

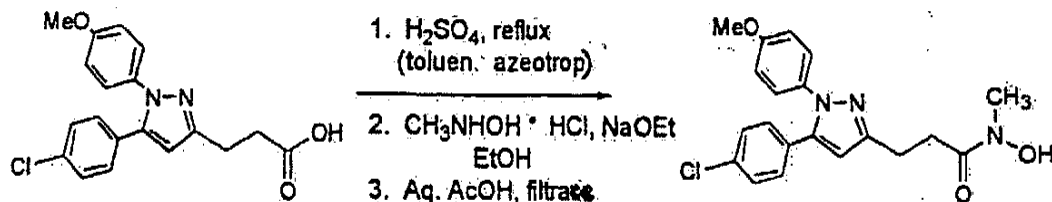
b) Reakční směs byla ponechána míchat 16 hodin. Magnetická míchací tyčinka byla odstraněna a baňka byla vybavena mechanickým míchadlem a další 500ml nálevkou. Reakční směs byla ochlazená (2,5 °C) použitím ledové vodní lázně. Přídavná nálevka byla naplněna chladnou (ledová vodní lázeň) směsí ledové kyseliny octové (15 ml; 0,26 mol) a 330 ml destilované vody. Vodná směs kyseliny octové byla přidávána po kapkách do reakční směsi za dobrého míchání po dobu 30 minut. Teplota vzrostla na 7,8 °C během chlazení vodou. Po přidání 155 ml vodné směsi kyseliny octové přešla reakční směs na čirý hnědý roztok. Produkt se začal pomalu během zbytku přidávání vodné směsi kyseliny octové srážet a pokračovalo míchání a chlazení po dokončení přidávání, které rezultovalo ve vysrážení dalšího materiálu. Na konci chlazení bylo pH mezi 6,4 až 6,8, jak stanovil lakmusový papír. Výsledná mléčně hnědá směs byla míchána za pokračujícího chlazení z ledové vodní lázně, což umožnilo plné vysrážení pevného produktu. Ledově chladná lázeň byla odstraněna. Ethanol byl odstraněn z reakční směsi destilací pod vakuem (80 mm Hg) za zahřívání na 34,4 °C použitím teplé vodní lázně. Směs byla ochlazená ledovou vodní lázní a pH bylo upraveno z 6,0 na hodnotu mezi 6,4 až 6,8 přidáním 21 ml 1N NaOH. Výsledná směs byla míchána 30 minut za chlazení ledové vodní lázně, a produkt byl izolován filtrací přes skleněnou fritu. Isolované pevné látky byly promyty ledově chladnou destilovanou vodou (2 x 75 ml). Produkt byl sušen na vzduchu a potom byl uložen do vakuové pece při 60 °C na 14,5 hodin pro získání surového tepoxalinu jako světle hnědé pevné látky (výtěžek 48,38 g; 96,5 %).

c) Trojhrdlá 1000 ml kruhová baňka byla vybavena mechanickým míchadlem, chladičem, a teploměrem. Baňka byla naplněna surovým tepoxalinem (48,18 g; 0,125 mol) a 190 ml ethylacetátu. Směs byla zahřívána do refluxu za dobrého míchání za získání jantarového roztoku. Roztok byl filtrován přes celit do další 1000ml baňky (produkt krystalizoval během chlazení v průběhu filtrace). Filtrát byl zahříván do refluxu za získání čirého jantarového roztoku. Roztok byl ochlazen na teplotu okolí za míchání pro zahájení krystalizace. Po míchání 2 hodiny při teplotě okolí

byla směs ochlazena použitím ledové vodní lázně a míchání po 3 hodiny. Směs byla filtrována a spojené pevné látky byly promyty ledově chladným ethylacetátem (2 x 50 ml). Produkt byl sušen na vzduchu a vložen do vakuové pece. Produkt byl sušen ve vakuu při 60 °C po 15 hodin za získání finálního produktu (výtěžek 45,08 g; 89,9%, čistota HPLC vyšší než 99% hmotn.).

5

Příklad 4

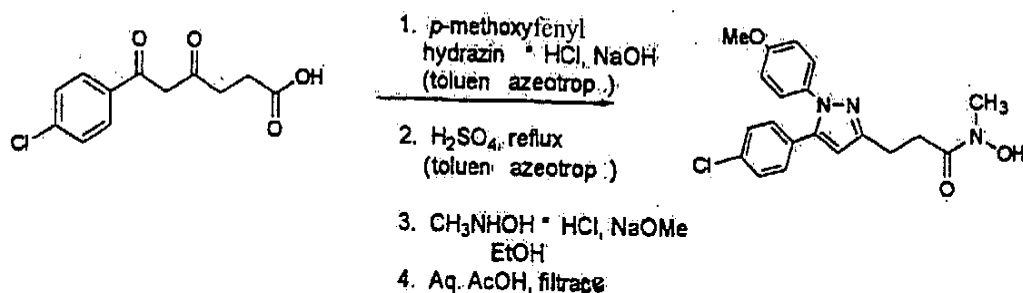


a) Trojhrdlá 300ml baňka s kruhovým dnem sušená v peci byla vybavena magnetickou míchací tyčinkou, vstupem argonu a sušicí trubičkou. Baňka byla naplněna 5-(4-chlorfényl)-1-(4-methoxyfényl)-1H-pyrazol-3-propanovou kyselinou (10 g, 28,03 mmol) a následně ethanolom (100 ml). Získaný roztok byl ochlazen použitím ledové vodní lázně, míchaný roztok byl zpracován s koncentrovanou H_2SO_4 (0,07 ml, 2,52 mekv.). Potom byla baňka odstraněna z ledové vodní lázně, vstup argonu a sušicí trubička byly odstraněny, a baňka byla vybavena chladičem a tepelným pláštěm. Reakční směs byla zahřívána k refluxu a monitorována TLC (použitím rozpouštědlového systému 1:2:6 $\text{MeOH}:\text{EtOAc}:\text{hexan}$). Po míchání při refluxu po 5 hodin byla reakční baňka vybavena krátkocestnou destilační odparkou a ethanol byl oddestilován (70 ml). Získaný zbytek byl ochlazen na 10 °C a zpracován po kapkách s NaOEt (21 % hmotn., 37,7 ml, 101,04 mol). Výsledná směs potom byla zpracována s N-methylhydroxylamin-hydrochloridem (3,51 g; 42,05 mmol). Reakční baňka potom byla opět vybavena sušicí trubičkou a vstupem argonu, a reakční směs byla míchána při teplotě okolí.

b) Reakční směs byla ponechána míchat po dobu 18 hodin při teplotě okolí. TLC analýza (s použitím 50% EtOAc v hexanu a 10% methanolu v CH_2Cl_2) vykazala ukončení reakce. Reakční baňka byla vložena do ledové vodní lázně a reakční směs byla zpracována po kapkách s ochlazenou (ledová vodní lázeň) směsí ledové kyseliny octové (3,3 ml; 57,4 mmol) a 33 ml destilované vody. Po ukončení přidávání vodního roztoku kyseliny octové bylo pH směsi upraveno na hodnotu mezi 6,4 až 6,8 pomocí 1N NaOH (lakmus). Potom byla směs zpracována další destilovanou vodou (5 ml), přičemž se začala srážet pevná sraženina. Potom byla reakční baňka vybavena krátkocestnou destilační odparkou a bylo odstraněno přibližně 27 ml rozpouštědla (vakuum 80 mm Hg při 30 až 35 °C). Hodnota pH výsledné směsi byla upravena na hodnoty mezi 6,4 a 6,8, a směs byla ponechána míchat za chlazení ledovou vodní lázní po 30 minut. Pevná látka byla spojena filtrací a pevný produkt byl promyt ledově chladnou destilovanou vodou. Produkt sušený na vzduchu byl potom vložen do vakuové pece a sušení po 18 hodin při 60 °C pod vakuem za získání 9,51 g tepoxalinu (87,9 % výtěžek, HPLC čistota % hmotn. 98,6%).

35

Příklad 5



a) Trojhrdlá 250ml baňka s kruhovým dnem sušená v peci byla vybavena magnetickou míchací tyčinkou, vstupem argonu a sušicí trubičkou. Byl přiváděn suchý argon, a baňka byla naplněna

40

4-chlor- γ,ϵ -dioxo-benzenhexanovou kyselinou (10 g; 39,27 mmol), p-methoxyfenyl-hydrazinem-hydrochloridem (11,32 g; 42,78 mmol) a bezvodým ethanolom (80 ml, denaturovaný toluenem). Získaná suspenze byla ochlazena za míchání použitím ledové vodní lázně. Směs byla zpracována s práškovým NaOH (1,73 g; 43,25 mmol). Směs byla míchána při teplotě místnosti po 14 hodin do ukončení reakce (reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií TLC s použitím 5% MeOH v methylenchloridu vyvoláním desky 4–5krát DV zářením). Reakční baňka byla vybavena krátkocestnou destilační odparkou a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. (Pro vakuovou destilaci bylo použito vakuum přibližně 40 mm Hg). Zbytek z vakuové destilace byl azeotropicky sušen toluenem (2 x 40 ml). (Pro azeotropní destilaci bylo použito vakuum přibližně 40 mm Hg). Ethanol (66 ml) byl přidán do zbytku, a směs byla míchána pro získání jemné suspenze. Suspenze byla zpracována s koncentrovanou kyselinou sírovou (0,1 ml; 3,6 mekv.) a směs byla zahřívána k refluxu. Reakční směs byla míchána pod refluxem po 16 hodin (reakční směs velice ztmavla během přidávání kyseliny sírové). Reakce byla monitorována TLC (10% MeOH v methylenchloridu). Potom bylo rozpouštědlo odstraněno za sníženého tlaku přes krátkocestnou destilační odparku za získání olejového zbytku (pro vakuovou destilaci bylo použito vakuum přibližně 40 mm Hg).

Zbytek z vakuové destilace byl azeotropicky sušen s toluenem použitím krátkocestné destilační odparky (2 x 40 ml). (Pro azeotropní destilaci bylo použito vakuum přibližně 40 mm Hg. Produkt krystalizoval během azeotropního procesu. Získaný zbytek byl zředěn v methanolu (66 ml) a směs byla míchána pod refluxem po 1 hodinu. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti a potom na 5 °C použitím ledové vodní lázně. Potom byla reakční směs zpracována s N-methylhydroxylaminem HCl (4,92 g; 58,91 mmol), a bezprostředně potom NaOMe (33 ml roztoku 25% hmotn.; 144,21 mmol), přidáváním za dobrého míchání po 20 minut po kapkách přes kapačku vysušenou v peci.

b) Výsledná reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po 16 hodin (monitorování reakce TLC 50% EtOAc v hexanu). Rozpouštědlo bylo odstraněno z reakční směsi krátkocestnou destilační odparkou za sníženého tlaku. (Pro vakuovou destilaci bylo použito vakuum přibližně 40 mm Hg.) Do husté reakční směsi byl přidán ethanol (20 ml), aby bylo možné míchání. Reakční směs byla ochlazena na 5 °C použitím ledové vodní lázně a pomalu byl přidáván roztok vodné kyseliny octové (4,6 ml ledové kyseliny octové; 80,04 mmol, v 66 ml vody). Reakční směs se vyjasnila a směs byla naočkováána čistým tepoxalinem. Pokračovalo chlazení reakční směsi pomalým přidáváním vodného roztoku kyseliny octové s očkovaním (celková doba přidávání přibližně 20 minut). Na konci přidávání byl pevný produkt vysrážen. pH reakce bylo upraveno na hodnotu mezi 6,8 až 7,0, a výsledná směs byla za míchání ohřáta na teplotu místnosti. (pH reakční směsi bylo upraveno z 9 na hodnotu mezi 6,8 až 7,0 použitím ledové kyseliny octové).

Výsledná suspenze byla míchána při teplotě místnosti po 1 hodinu a ethanol byl odstraněn z reakce při sníženém tlaku prostřednictvím krátkocestné destilační odparky. (Pro destilaci ve vakuu bylo použito vakuum přibližně 40 mm Hg s maximální získanou teplotou 28 °C.) pH reakční směsi bylo upraveno na hodnotu mezi 6,8 až 7,0 a získaná směs byla míchána po 2 hodiny v ledové vodní. Směs byla přefiltrována přes hrubozrnnou fritu a pevná látka byla promyta destilovanou vodou (5 x 60 ml). Spojené pevné látky byly sušeny na vzduchu a potom byla pevná látka sušena pod vakuem při 65 °C po 12 hodin za získání surového tepoxalinu (13,09 g; 86,39% výtěžek suroviny; HPLC čistota 95,29% hmotn.) jako hnědé pevné látky.

c) Trojhrdlá 250ml baňka s kruhovým dnem sušená v peci byla vybavena magnetickou míchací tyčinkou a chladič byl naplněn surovým tepoxalinem (12,90 g). Surový produkt byl zpracován s EtOAc (50 ml), a získaná suspenze byla zahřívána pod refluxem za získání čirého tmavě hnědého roztoku. Horký roztok byl zfiltrován přes celit a celit byl promyt horkým EtOAc (5 ml). (Produkt krystalizoval během filtrace.) Filtrát byl zahříván k refluxu, aby se rozpustil produkt, který zkrystalizoval, a směs byla pomalu chlazená na teplotu místnosti. Směs byla míchána při teplotě místnosti po 1,0 hodinu a potom za chlazení ledové vodní lázně 2 hodiny. Získaná pevná látka byla spojena filtrací a produkt byl promyt ledově chladným EtOAc (3 x 13 ml). Po sušení na

vzduchu byl produkt sušen v peci při 70 °C po 42 hodin za získání purifikovaného tepoxalinu (11,25 g) jako světle hnědé pevné látky (87,21 % výtěžek, více než 99,9% hmotn. Čistota HPLC).

5 Příklad 6

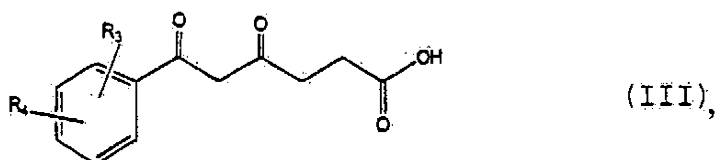
Příprava alkoholového roztoku N-methylhydroxylaminu HCl

Jednohrdlá 500ml baňka s kruhovým dnem byla naplněna vodným roztokem N-methylhydroxylaminu HCl (30 ml) a toluénem (250 ml). Baňka byla vybavena Dean-Stark odlučovačem, a přibližně 15 ml vody bylo oddestilováno. Dean-Stark odlučovač byl nahrazen krátkocestnou
10 destilační odparkou, a zbývající toluen byl oddestilován. Výsledný zbytek byl potom rozpuštěn v bezvodém ethanolu (250 ml). ¹H NMR analýza poskytla molaritu přibližně 0,83 M.

15

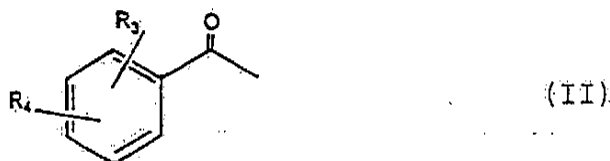
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy 6-aryl-5,6-dioxohexanové kyseliny obecného vzorce III



20 kde

R_3 a R_4 jsou stejné nebo různé a jsou jednotlivě vybrány ze souboru sestávajícího z vodíku, alkylu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupiny, acetamidokupiny, fenylu, halogenskupiny, hydroxyskupiny, alkylsulfonylu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, nitroskupiny, trifluormethylu a omegatrimfluormethylalkoxylové skupiny s 1 až 8 C v alkoxylové části, nebo kde R_3 a R_4 dohromady s fenylovou skupinou, na níž jsou navázány, tvoří naftylovou nebo substituovanou naftylovou skupinu, **v y z n a -**
25 **č u j í c í s e t í m**, že se sloučenina obecného vzorce II



30 kde R_3 a R_4 mají výše uvedený význam, nechává reagovat se sukcinanhydridem a alkoxidovou bází.

2. Způsob podle nároku 1 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce III, kde R_3 a R_4 se nezávisle volí ze souboru sestávajícího z vodíku, 4-chloru, 4-methylskupiny, 3,4-dimethylskupiny, 2,4,6-trimethylskupiny, 2-methylskupiny, 4-ethylskupiny, 4-trifluormethylskupiny, 4-fluoru
35 a 4-methoxyskupiny, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se používá odpovídajícím způsobem substituované sloučeniny obecného vzorce II.

3. Způsob podle nároku 2 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce III, kde R_3 je 4-chlor a R_4 je vodík, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se používá odpovídajícím způsobem substituované sloučeniny obecného vzorce II.

40

Konec dokumentu

45