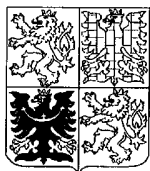


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.04.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.04.1997 13.05.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/045642 1997/9709686**

(33) Země priority: **US GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.04.2000**
(Věstník č. 4/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/08312**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/47871**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3690

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 213/61

C 07 D 213/50

C 07 B 43/00

A 61 K 31/44

A 61 P 43/00

(71) Přihlašovatel:

MERCK AND CO., INC., Rahway, NJ,
US;

(72) Původce:

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) Zástupce:

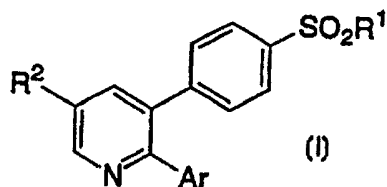
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby 2-aryl-3-aryl-5-halogenpyridinů

(57) Anotace:

Způsob výroby 2-aryl-3-aryl-5-halogenpyridinů vzorce I,
použitelných při léčení onemocnění podmíněných
cyklooxygenázou-2.



Způsob výroby 2-aryl-3-aryl-5-halogenpyridinů

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká způsobu výroby protizánětlivých sloučenin. Vynález se zvláště týká způsobu výroby sloučeniny vzorce I
5 uvedeného dále, které jsou silnými inhibitory cyklooxygenázy-2.

Dosavadní stav techniky

Nesteroidní protizánětlivé léky vykonávají většinu svého protizánětlivého, analgetického a antipyretického účinku a inhibičního
10 účinku na kontrakce dělohy indukované hormony a některé typy nádorového růstu inhibicí prostaglandin G/H syntázy, která je také známá jako cyklooxygenáza. Až donedávna byla charakterizována pouze jedna forma cyklooxygenázy, a to forma odpovídající cyklooxygenáze-1 nebo konstitutivnímu enzymu, jak byl původně
15 identifikován v bovinních semenných váčcích. V nedávné době byl klonován, sekvenován a charakterizován gen, pro druhou inducibilní formu cyklooxygenázy (cyklooxygenáza-2) z kuřecích, myších a lidských zdrojů. Tato druhá forma cyklooxygenázy, cyklooxygenáza-2, se rychle a snadno indukuje celou řadou látek včetně mitogenů,
20 endotoxinů, hormonů, cytokinů a růstových faktorů. Protože prostaglandiny mají jak fyziologickou, tak i patologickou úlohu, autoři vynálezu učinili závěr, že konstitutivní enzym, cyklooxygenáza-1, je odpovědná z větší části za endogenní bazální uvolňování prostaglandinů, a proto má důležitou úlohu při jejich fyziologických
25 funkcích jako je udržování gastrointestinální integrity a průtoku krve ledvinami. Autoři vynálezu naopak předpokládají, že indukovatelná forma, cyklooxygenáza-2 je odpovědná hlavně za patologické účinky prostaglandinů, při kterých by docházelo k rychlé indukci enzymu jako odpověď na látky jako jsou látky způsobující záněty, hormony, růstové

faktory a cytokiny. Selektivní inhibitor cyklooxygenázy-2 bude mít tedy podobné protizánětlivé, antipyretické a analgetické vlastnosti jako běžné nesteroidní protizánětlivé léčivo a navíc by měl inhibiční účinky na kontrakce dělohy indukované hormony a potenciální protinádorové účinky, ale bude mít zmenšenou schopnost indukovat některé vedlejší účinky. Taková sloučenina by měla mít zvláště sníženou gastrointestinální toxicitu a sníženou schopnost vyvolávat vedlejší účinky v ledvinách, snížený vliv na dobu krvácení a zřejmě i sníženou schopnost indukovat záchvaty astmatu u astmatiků citlivých na aspirin.

WO 96/24585 zveřejněná 15. srpna 1996 a WO 96/10012, zveřejněná 4. dubna 1996 popisují způsoby výroby 2-aryl-3-aryl-pyridinů. Ve vynálezu, jak bude uvedeno dále, se připravují 2-aryl-3-aryl-pyridiny způsobem s jednoduchým provedením, jednostupňovou kondenzací ze snadno dostupných výchozích materiálů. Tento způsob je proto překvapivě snadný a účinnější než je tomu u dosud popisovaného postupu, u kterého byl 2-aryl-3-aryl-pyridin vytvářen postupnou adicí arylových skupin na centrální pyridinový kruh. Navíc je také způsob podle předkládaného vynálezu překvapivě lepší v tom, že nejsou nutné drahé chemikálie obsahující paladium, ani pracné kroky chránění/odstraňování ochranných skupin jako je tomu ve způsobech podle dosavadního stavu techniky.

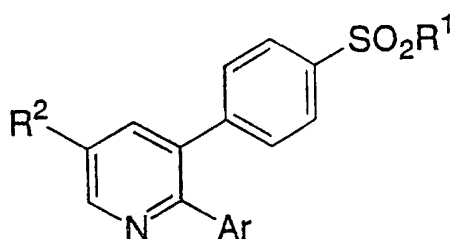
Výroba 2-chlormalondialdehydu byla poprvé uskutečněna Diekmannem v roce 1904 (W. Dieckmann, L. Platz, *Ber. Deut. Chem. Ges.*, 1904, 37, 4638). Chemie 2-halomalondialdehydů byla podrobně shrnuta v roce 1975 (C. Reichardt a K. Halbritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1975, 14, 86). Tento přehled nezmiňuje syntézu pyridinu s použitím uvedených činidel. 2-chlormalondialdehyd byl podle literatury použit pro výrobu pyridinu pouze jednou, a to v nedávno publikované patentové přihlášce (F. J. Urban, US 5,206,367, firma Pfizer and Brackeen, M. a Howard, H. R. evropská patentová přihláška No. 89307339.5 (EP 0 352 959), firma Pfizer), kdy se chlormalondialdehyd nejprve převádí na 2,3-dichlorakrolein, který se

potom kondenzuje s enaminem odvozeným z 1,3-cyklohexandionu za získání anulovaného pyridinu s výtěžkem 28 %.

Poslední souhrnný přehled syntézy pyridinu a reaktivity (D. Spitzner v Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), str. 286 až 686, díl. E 7b, ed. R. P. Kreher, 1992, Georg Thieme Verlag), neuvádí žádné příklady použití halomalondialdehydů pro syntézu pyridinu. Nitromalondialdehyd byl kondenzován s ethyl-2-aminokrotonátem za poskytnutí 5-nitropyridinu, avšak v nižším výtěžku (35 až 50 %), (J. M. Hoffman a další, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 193 a P. E. Fanta, *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 737). Použití derivátů ethoxykarbonylmalondialdehydu vede k 5-ethoxykarbonylpyridinům (S. Torii a další, *Synthesis*, 1986, 400).

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je způsob výroby sloučenin vzorce I použitelných při léčení zánětů a jiných onemocnění podmíněných cyklooxygenázou-2



I

kde

R¹ je zvoleno ze skupiny

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

(d) NHCH_3 ;

Ar je mono-, di-, nebo trisubstituovaný fenyl nebo pyridinyl (nebo jejich N-oxid), kde substituenty jsou zvoleny ze skupiny

(a) atom vodíku,

(b) halo,

(c) C_{1-4} alkoxy,

(d) C_{1-4} alkylthio,

(e) CN,

(f) C_{1-4} alkyl,

(g) C_{1-4} fluoralkyl,

R^2 je zvoleno ze skupiny

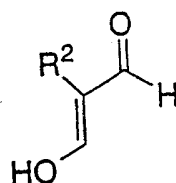
(a) F, Cl, Br, I,

(b) CN,

(c) azid,

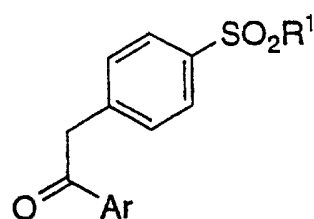
kde uvedený způsob zahrnuje následující kroky:

sloučenina vzorce **A1**



A1

se kondenzuje za kyselých podmínek a popřípadě v přítomnosti nereaktivního rozpouštědla a v přítomnosti amoniového činidla, se sloučeninou vzorce **A2**



A2

za získání sloučeniny vzorce I.

Jak bude odborníkům v oboru zřejmé, v obecném případě poskytnou kyselé podmínky již samotná činidla. Proto není nutné použití další kyseliny, která není činidlem. Do rozsahu vynálezu však patří také přídavek kyseliny, jako je kyselina octová nebo propionová
5 nebo jiná karboxylová kyselina.

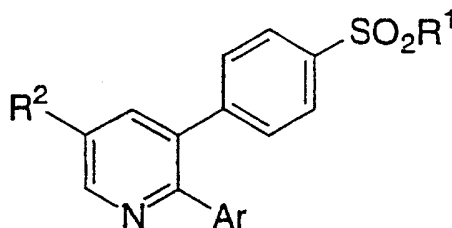
Pro účely této přihlášky je nereaktivním rozpouštědlem například tetrahydrofuran, dioxan, C₁₋₆ alkanol a toluen.

Pro účely předkládaného vynálezu je amoniovým činidlem
10 amoniak a amonné soli, jako je octan amonný a propionát amonný. Termín amoniové činidlo zahrnuje navíc i směs různých amoniových činidel.

Molární poměr sloučeniny vzorce A1 k A2 může typicky kolísat od 2 : 1 do 1 : 2; s výhodou 1 : 1 do 1,5. Typicky se používá nadbytek
15 sloučeniny vzorce A1. Molární poměr sloučeniny vzorce A1 k amoniovému činidlu může typicky kolísat od 1 : 1 do 1 : 10. Reakční krok je možno pohodlně provádět při teplotě v rozmezí od 40 do 180 °C; s výhodou 80 až 140 °C a reakce se ponechá probíhat v podstatě do úplného ukončení v době 2 až 18 hodin; typicky 6 až
20 12 hodin.

Ve druhém provedení zahrnuje vynález způsob výroby sloučenin vzorce I použitelných při léčení zánětu a jiných onemocnění podmíněných cyklooxygenázou-2

25



I

kde:

R^1 je zvoleno ze skupiny obsahující

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

5

Ar je mono-, di-, nebo trisubstituovaný fenyl nebo pyridinyl (nebo jejich N-oxid), kde substituenty jsou zvoleny ze skupiny

- (a) atom vodíku,
- (b) halo,
- (c) C_{1-4} alkoxy,
- (d) C_{1-4} alkylthio,
- (e) CN ,
- (f) C_{1-4} alkyl,
- (g) C_{1-4} fluoralkyl,

10

15

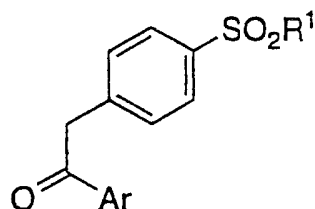
R^2 je zvoleno ze skupiny

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

20

kde uvedený způsob zahrnuje následující kroky:

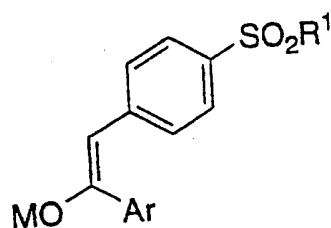
(a) sloučenina vzorce **A2**



25

A2

reaguje v přítomnosti druhého nereaktivního rozpouštědla se silnou bází za získání enolátu vzorce **B1**



B1

5

kde M je draslík, lithium nebo sodík.

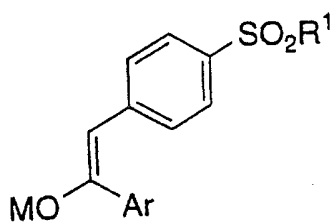
Pro účely této přihlášky bude termín silná báze označovat diizopropylamid lithný, draselný nebo sodný, bis(trimethylsilyl)amid lithný, draselný nebo sodný, hydrid lithný, draselný nebo sodný a amid
10 lithný, draselný nebo sodný.

Pro účely předkládané přihlášky bude mezi druhá nereaktivní rozpouštědla patřit tetrahydrofuran, dioxan, toluen a ethery.

Molární poměr sloučeniny vzorce A2 k bázi může být typicky v rozmezí od 1 : 1 do 1 : 1,5. Typicky se používá nadbytek báze.
15 Reakci je možno pohodlně provádět v rozmezí teplot od -80 do 40 °C; s výhodou od -10 do 20 °C a ponechá se probíhat až do v podstatě úplného ukončení v době od 1 do 3 hodin; typicky 1 až 2 hodiny.

(b) reaguje sloučenina vzorce B1

20

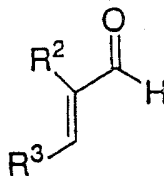


B1

v přítomnosti třetího nereaktivního rozpouštědla se sloučeninou

25

B2



B2

kde R^3 je odštěpitelná skupina jako tosyl, mesyl nebo halo, která po zahřátí v přítomnosti amoniového činidla poskytne sloučeninu vzorce I.

V této reakci bude mezi třetí nereaktivní rozpouštědla patřit
5 tetrahydrofuran, toluen a dioxan. Molární poměr sloučeniny B1 k 2,3-dichlorakroleinu může typicky kolísat od 1 : 1,5 do 1,5 : 1; s výhodou 1 : 1 až 1,5. Typicky se používá nadbytek 2,3-dichlorakroleinu. Tento reakční krok se může pohodlně provádět v rozmezí teplot 0 až 80 °C; s výhodou 20 až 50 °C a ponechá se probíhat až do v podstatě
10 úplného konce 2 až 18 hodin; typicky 4 až 12 hodin.

S ohledem na obě provedení vynálezu je skupina R^2 je s výhodou halogen, výhodněji F nebo Cl, nejvýhodněji Cl. Je výhodné, pokud je skupina R^3 stejná jako R^2 .

S ohledem na obě provedení vynálezu je výhodnou podtřídou
15 sloučenin vzorce I třída sloučenin, ve kterých Ar je mono- nebo disubstituovaný pyridinyl. V této podtřídě jsou zvláště výhodné 3-pyridinylové izomery.

Opět s ohledem na obě provedení vynálezu je další výhodnou podtřídou sloučenin vzorce I třída sloučenin, ve kterých R^1 je CH_3
20 nebo NH_2 . Obecně je skupina CH_3 výhodná pro specifitu vzhledem k COOX-2 a skupina NH_2 je výhodná z hlediska účinnosti.

Opět s ohledem na obě provedení vynálezu je další výhodnou podtřídou sloučenin vzorce I třída sloučenin, ve kterých je Ar nesubstituována nebo substituována skupinou CH_3 .

25 Sloučenina vzorce I je použitelná pro zmírnění bolesti, horečky a zánětu a řady stavů včetně revmatické horečky, příznaků v souvislosti s chřipkou a jinými virovými infekcemi, nachlazením, bolesti v kříži a bolesti v krku, bolestivé menstruace, bolesti hlavy, bolesti zubů, podvrtnutí a nemožení, bolesti svalů, neuralgie,
30 synovitida, artritida včetně degenerativních onemocnění kloubů

způsobených revmatoidní artritidou (osteoartritida), dna a ankylózní spondylitida, bursitida, popáleniny, poranění, stavy po chirurgických a zubařských zákrocích. Navíc může tato sloučenina inhibovat buněčné neoplastické transformace a metastatický růst tumorů a může
5 tak být použita při léčbě nádorových onemocnění. Sloučeniny vzorce I mohou být také použitelné pro léčení demence včetně presenilní a senilní demence, a zvláště demence spojené s Alzheimerovou chorobou (tj. Alzheimerovy demence).

V důsledku vysokého účinku na cyklooxygenázu-2 (COX-2)
10 a/nebo selektivity vzhledem k cyklooxygenáze-2 proti cyklooxygenáze-1 (COX-1), jak je uvedeno výše, se sloučeniny vzorce I ukázaly jako užitečné alternativy k běžným nesteroidním protizánětlivým léčivům (NSAID), zvláště v případech, kde mohou být tato nesteroidní protizánětlivá léčiva kontraindikována, jako je tomu u pacientů
15 s peptickými vředy, gastritidou, místní enteritidou, ulcerativní kolitidou, divertikulitidou nebo s recidivující historií gastrointestinálních poškození; krvácením do gastrointestinálního traktu, poruchami koagulace včetně anémie, jako je hypoprothrombinemie, hemofilie nebo jiné potíže spojené s krvácivostí (včetně potíží spojených se
20 sníženou nebo nesprávnou funkcí krevních destiček); ledvinovým onemocněním (například nesprávnou funkcí ledvin); u pacientů před chirurgickým výkonem nebo u pacientů léčených antikoagulanty; a u pacientů citlivých na astma indukované NSAID.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou inhibitory
25 cyklooxygenázy-2 a jsou tak použitelné při léčení onemocnění podmíněných cyklooxygenázou-2 uvedených výše. Tato účinnost je ilustrována schopností těchto sloučenin selektivně inhibovat cyklooxygenázu-2 proti cyklooxygenáze-1. V jednom z testů je tedy možno demonstrovat schopnost sloučenin podle předkládaného
30 vynálezu léčit onemocnění podmíněná cyklooxygenázou měřením množství prostaglandinu E₂ (PGE₂) syntetizovaného v přítomnosti kyseliny arachidonové, cyklooxygenázy-1 nebo cyklooxygenázy-2

a sloučeniny vzorce I. Hodnoty IC_{50} udávají koncentraci inhibitoru nutnou ke snížení syntézy PGE_2 na 50 % hodnoty ve srovnání s kontrolou bez inhibitoru. Pro ilustraci této skutečnosti, autoři vynálezu zjistili, že sloučeniny uvedené v příkladech jsou více než
5 stokrát účinnější inhibitory COX-2 než COX-1. Navíc všechny mají hodnoty IC_{50} pro COX-2 v rozmezí 1 nM až 1 mM. Pro srovnání, Ibuprofen má hodnotu IC_{50} pro COX-2 1 mM a indomethacin má hodnotu IC_{50} pro COX-2 přibližně 100 nM.

Pro léčení jakýchkoli z těchto onemocnění podmíněných
10 cyklooxygenázou mohou být sloučeniny vzorce I podávány orálně, místně, parenterálně, inhalačním sprejem nebo rektálně v jednotkových dávkách obsahujících běžné netoxické farmaceuticky přijatelné nosiče, pomocné látky a vehikula. Termín, parenterální, jak se zde používá, zahrnuje subkutánní injekce, intravenózní,
15 intramuskulární, intrasternální injekce nebo infuze. Navíc k léčení teplokrevných zvířat jako jsou myši, krysy, koně, hovězí dobytek, ovce, psi, kočky apod. jsou sloučeniny podle vynálezu účinné při léčení lidí.

Příklady provedení vynálezu

20 Vynález bude nyní ilustrován následujícími neomezuujícími příklady, ve kterých, pokud není uvedeno jinak, platí následující:

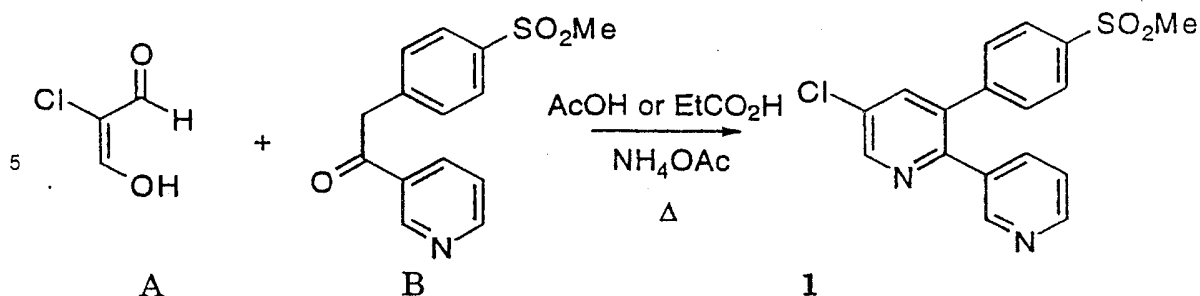
(i) všechny operace byly prováděny při pokojové teplotě nebo teplotě okolí, tj. při teplotě v rozmezí 18 až 25 °C; odpařování rozpouštědel se provádělo na rotační odparce za sníženého tlaku (600
25 až 4000 Pa, 4,5 - 30 mm Hg) s teplotou lázně do 60 °C; průběh reakcí byl sledován tenkovrstvou chromatografií (TLC) nebo vysokotlakou kapalinovou chromatografií (HPLC) a reakční doby se udávají pouze pro ilustraci; teploty tání jsou uváděny jako nekorigované; uvedené teploty tání jsou hodnoty získané pro materiály vyrobené popsáním
30 způsobem; polymorfismus může vést u některých příprav k izolaci

látek s různými teplotami tání; struktura a čistota všech konečných produktů byla ověřována alespoň jednou z následujících technik: TLC, hmotnostní spektrometrie, nukleární magnetická rezonance (NMR) nebo mikroanalytickými údaji; výtěžky se uvádějí pouze pro ilustraci; 5 pokud se uvádějí, údaje NMR jsou ve formě hodnot delta (d) pro hlavní diagnostické protony uvedené v dílech na milion (ppm) vzhledem k tetramethylsilanu (TMS) jako vnitřnímu standardu, určených při 300 MHz nebo 400 MHz s použitím uvedeného rozpouštědla; běžné zkratky používané pro tvar signálů jsou: s. singlet; d. dublet; t. triplet; 10 m. multiplet; br. široký; atd.; navíc „Ar“ označuje aromatický signál; chemické symboly mají obvyklé významy, m.h. znamená molekulová hmotnost.

Následující zkratky mají uvedené významy:

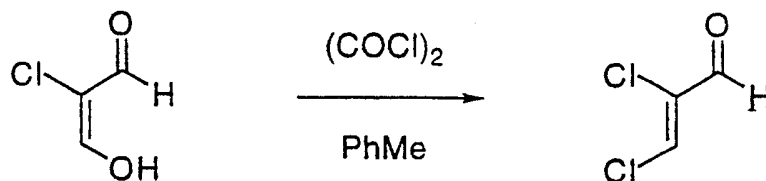
15 Zkratky alkylových skupin

Me	=	methyl
Et	=	ethyl
n-Pr	=	normální propyl
i-Pr	=	izopropyl
n-Bu	=	normální butyl
i-Bu	=	izobutyl
s	=	sekundární butyl
t-Bu	=	terciární butyl
c-Pr	=	cyklopropyl
c-Bu	=	cyklobutyl
c-Pen	=	cyklopentyl
c-Hex	=	cyklohexyl

Příklad 15-chlor-3(methylsulfonyl)fenyl-2-(3-pyridyl)-pyridin; sloučenina 1

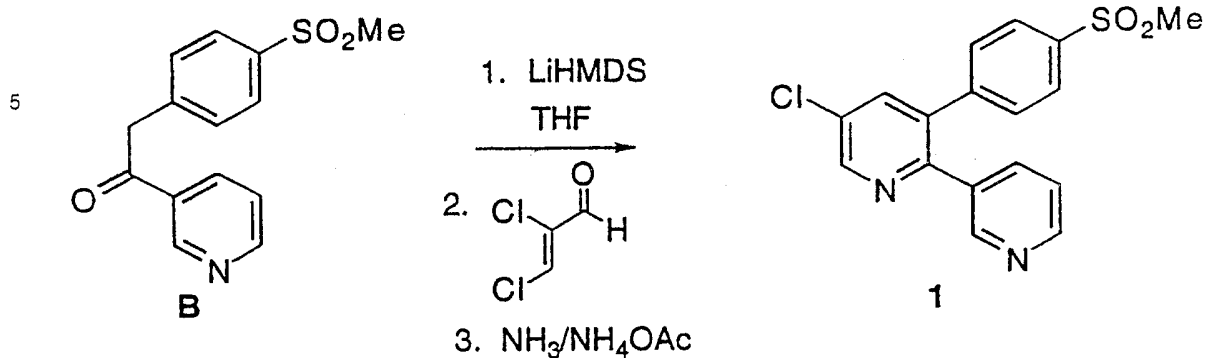
2-chlormalondialdehyd	4,8 g (0,045 mol)
keton B	5,0 g (0,018 mol)
kyselina propionová	30 ml
octan amonný	8,4 g (0,11 mol)

Směs ketonu **B** (5,0 g), 2-chlormalondialdehydu (4,8 g) a octanu amonného byla zahřívána na 130 °C. Vytvořená kyselina octová byla odstraněna destilací a zahřívání pokračovalo při 136 °C 15 hod. Reakční směs byla zalkalizována uhličitanem sodným, byla přidána voda a produkt byl extrahován do dichlormethanu (2 x 150 ml). Organické vrstvy byly čištěny aktivním uhlím (Dowex), sušeny (MgSO₄) a rozpouštědlo bylo odstraněno pro získání sloučeniny **1** jako bělavé pevné látky (3,4 g, 55 % výtěžek).



2-chlormalondialdehyd	220 mg (2,1 mmol)
oxalylchlorid	180 ml (2,1 mmol)
toluen	3 ml
N,N-dimethylformamid	20 ml

N,N-dimethylformamid byl přidán do kaše 2-chlormalondialdehydu (220 mg) v toluenu. Byl přidán oxalylchlorid a reakční směs byla míchána, dokud nedošlo k úplnému rozpuštění.

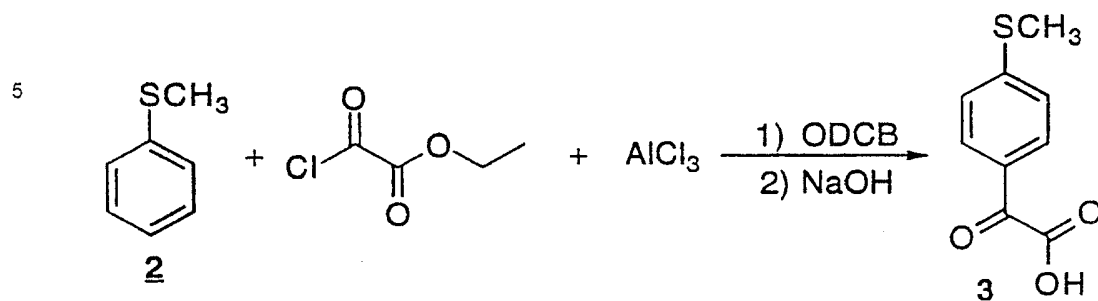


10	keton B	500 mg (1,8 mmol)
	lithium bis(trimethylsilyl)amid (1 M v THF)	1,8 ml (1,8 mmol)
	tetrahydrofuran	15 ml
	2,3-dichlorakrolein v toluenu	2,1 mmol ve 3 ml toluenu
	octan amonný	1,0 g

15 Lithium bis(trimethylsilyl)amid (1,8 ml; 1 M v THF) byl po kapkách přidán do ketonu **B** (500 mg v THF (15 ml) při -78 °C. Reakční směs byla zahřívána na pokojovou teplotu 1 hodinu za vytvoření enolátu lithného sloučeniny **B** (viz obecný vzorec B1) před znovuochlazením na -78 °C. Byl přidán roztok 2,3-dichlorakroleinu a

20 teplota byla ponechána stoupnout na pokojovou teplotu. Po 1 hod byl roztokem probubláván plynný amoniak a po 30 min byl přidán octan amonný (1 g). Reakční směs byla zahřívána na 60 °C 1 hod a vlita do vodného hydroxidu sodného (2 M; 100 ml). Produkt byl extrahován

25 odstraněno za poskytnutí sloučeniny **1** (500 mg; 80 %).

Příprava výchozích materiálůPříprava 1Syntéza kyseliny 4-methylsulfonylfenylactové

10	thioanisol <u>2</u> (m.h.=124,2, d=1,058)	50,00 g (0,403 mol, 47,3 ml)
	ethyloxalylchlorid (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-dichlorbenzen (ODCB)	112 ml

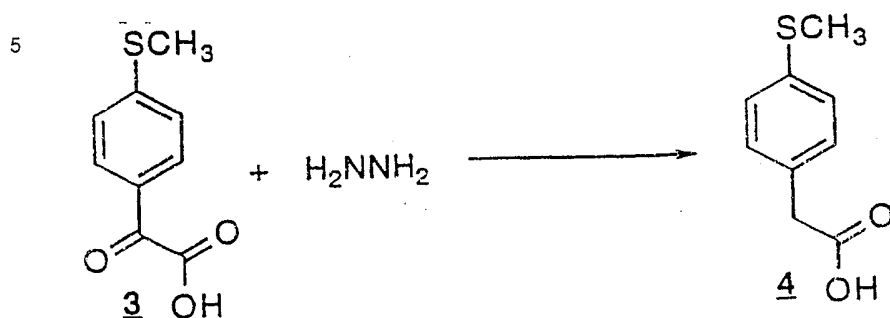
15 Ethoxyallylchlorid a ODCB byly vloženy do baňky opatřené svrchním mechanickým míchadlem a ochlazeny na 0 °C. Pomalu byl přidán AlCl₃. Přidávání AlCl₃ bylo exothermní. Po kapkách byl přidán thioanisol 2 přikapávací nálevkou v průběhu 1,5 hod. Reakční směs rychle změnila barvu na tmavě fialovou. Přidávání bylo také exothermní.

20 Po 1 hod byla reakce podle HPLC ukončena. Reakce byla ukončena pomalým přidáváním 300 ml 1N HCl při 0 °C. Po ohřátí na pokojovou teplotu byla přidána voda a ODCB (vždy 50 ml). Vrstvy byly smíchány a odděleny. Organická (spodní fáze) byla promyta 1 x 250 ml vody a potom sušena nad MgSO₄.

25 Ukončení reakce bylo také exothermní. Reakční směs při tomto kroku změnila barvu z tmavě fialové na bledě zelenou. Vysušený roztok ODCB byl přidán do Mortonovy baňky opatřené mechanickým míchadlem. Byl přidán roztok 1N NaOH (800 ml). Dvojfázová směs byla důkladně míchána a zahřívána na 50 °C. Hydrolýza na sloučeninu

3 byla ukončena ve 2 až 3 hod podle sledování HPLC. Vodná fáze obsahující produkt byla převedena přímo do Wolf-Kishnerovy reakce.

Kyselina 4-(methylthio)fenyloctová

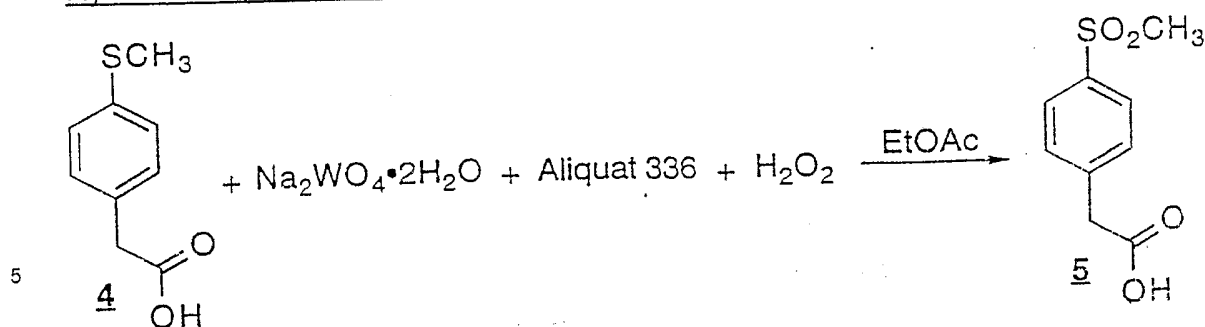


10 látka 3 (v 1N roztoku NaOH) (0,402 mol)
 hydrazin (m.h.=32,1, 35 % hmot. ve vodě 206,14 g (2252 mol, 204 ml)
 NaOH (5N roztok) 5 ml

Hydrazin a NaOH byly vloženy do Mortonovy baňky opatřené
 15 mechanickým míchadlem. Po zahřátí roztoku hydrazinu na 75 °C byl
 přidán roztok 3 v NaOH v průběhu 35 až 40 min. Po ukončení
 přidávání byla teplota reakční směsi zvýšena k varu pod zpětným
 chladičem a udržována 5 dnů. V tomto místě ukázala HPLC, že reakce
 je ukončena z přibližně 95 %. Výchozí materiál byl již ve velké míře
 20 spotřebován do 24 hodin, ale trvalo několik dnů, než se třetí vrchol
 přeměnil na sloučeninu 4. Reakční směs byla okyselena
 koncentrovanou HCl na pH = 1,5 a extrahována EtOAc (1 x 750 ml a 1
 x 250 ml). Spojené organické fáze obsahující produkt byly promyty 2 x
 250 ml 1N HCl.

25 Při okyselení se barva směsi změnila na jasně žlutou.

Kyselina 4-(methansulfonyl)fenyloctová

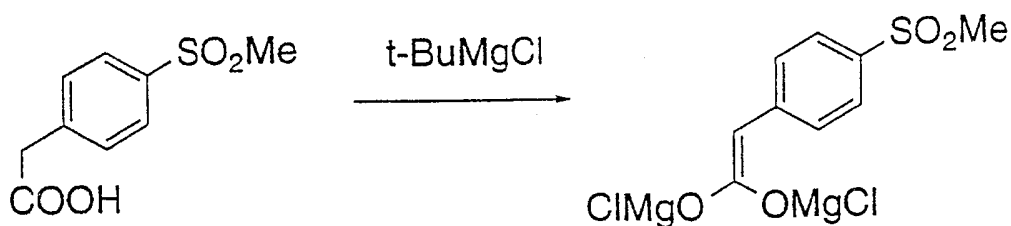


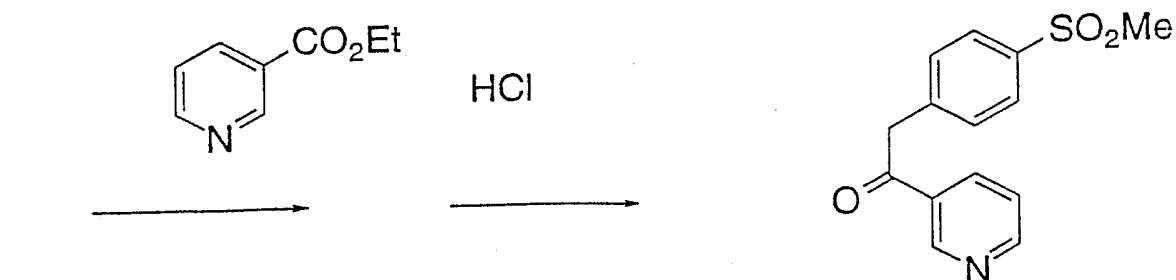
kyselina 4-(methylthio)fenyloctová 4 (m.h.=182,3) (0,402 mol)
 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (m.h.=329,9) 2,64 g (0,008 mol)
 Aliquat 336 (m.h.=404) 8,08 g (0,020 mol)
 10 peroxid vodíku (m.h.=34,0, 30 % hm. ve vodě) 136 g (1,200 mol,
 123 ml)

Do baňky opatřené mechanickým míchacím zařízením byla
 vložena látka 3 (připravená výše uvedenou reakcí, v EtOAc), Aliquat
 336 a $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (rozpuštěný v přibližně 15 ml H_2O). Peroxid
 15 vodíku byl pomalu přidáván přidávací nálevkou v průběhu přibližně
 30 min. Ukončení reakce bylo sledováno HPLC. Reakční směs byla
 promyta 2 x 400 ml H_2O a sušena nad MgSO_4 . Kvantifikace produktu
 v organické vrstvě poskytla 61,29 g sloučeniny 5 (71 % výtěžku
 z thioanisolu). Při koncentraci roztoku se vysrážela bílá pevná látka.
 20 Kaše byla zfiltrována a promyta hexany. Izolací bylo získáno 49,02 g
 látky 5 (57 % z thioanisolu).

Ivanov-Claisenova kondenzace pro výrobu 1-(3-pyridyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)-ethan-1-onu

25





4-methylsulfonylbenzyl-3-pyridylketon z ethylnikotinátu

a kyseliny 4-methylsulfonylfenyloctové

kyselina 4-methylsulfonylfenyloctová (m.h.=217) 10 g (46,7 mmol)
 10 t-butylmagnesiumchlorid (1N/THF 128,11 ml (128,11 mmol)
 ethylnikotinát (m.h.=151,2; d=1,107) 5,54 ml (39,4 mmol)
 THF 400 ml

K roztoku bylo přidáno 1,9 ekvivalentu (88,73 ml) t-
 15 butylmagnesiumchloridu v průběhu 5 min. Reakce byla exothermní.
 Teplota vzrostla z 20 °C na 50 °C. Po přidání prvního ekvivalentu t-
 butylmagnesiumchloridu roztok zčervenal.

Teplota reakce byla udržována na 50 °C. Po jedné hodině bylo
 přidáno 0,5 ekvivalentu ethylnikotinátu. Roztok se zbarvil žlutě
 20 a vytvořila se bílá sraženina. Po jedné hodině bylo při 50 °C přidáno
 0,5 ekvivalentu t-butylmagnesiumchloridu. Roztok se zbarvil červeně.
 Pořadí přidávání uvedené výše bylo opakováno s použitím 0,25 ekv.,
 0,125 ekv., 0,0625 ekv. ethylnikotinátu a t-butylmagnesiumchloridu.
 Reakční směs byla ponechána mezi každým přidáváním stát 1 hodinu.

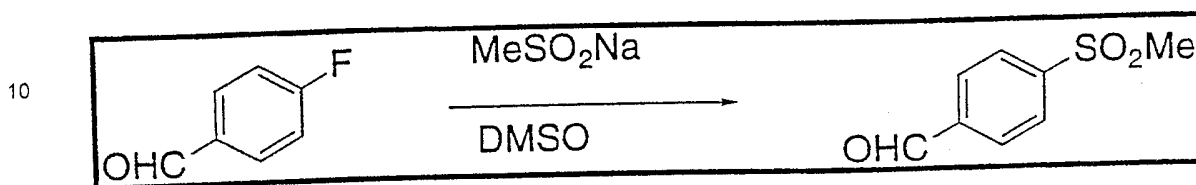
25 Po posledním přidávání byla reakce ukončena převedením
 reakční směsi do silně míchané 2N kyseliny chlorovodíkové (100 ml).
 Pevné látky na dně reakční směsi se při přidání do kyseliny
 chlorovodíkové se šuměním rozpustily.

pH vodné fáze reakční směsi bylo nastaveno na 10 uhličitanem sodným. Test LC ukázal 91 % výtěžek ketonu.

Výroba 4-methylsulfonylbenzaldehydu

5 Výroba se provádí postupem podle Ulman JOC, str. 4691 (1989).

4-methylsulfonylbenzaldehyd (2) z 4-fluorbenzaldehydu



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

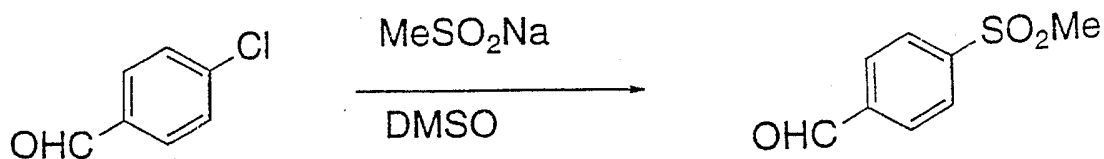
sodná sůl kyseliny methansulfinové 24,23 g (237 mmol)

15 methylsulfoxid 170 ml

Reakční činidla byla přidána k methylsulfoxidu a směs byla zahřívána na 130 °C 18 hod. Methansulfinát sodný byl při pokojové teplotě částečně nerozpustný, ale při 130 °C se převedl do roztoku. Z roztoku se vysrážel fluorid sodný. Reakční směs byla vlita do 300 ml

20 vody. Produkt se vysrážel jako bílá pevná látka. Reakční směs byla zfiltrována. Oddělený produkt byl promyt 100 ml vody a 2 x 50 ml methanolu pro odstranění methylsulfoxidu. Rozpouštědlo bylo odpařeno z produktu za sníženého tlaku za poskytnutí 39,9 g sloučeniny 2 jako bílého prášku (86 % izolovaný výtěžek).

25 C^{13} -NMR ($CDCl_3$): 44,33, 128,25, 130,43, 139,70, 145,38, 190,72.

4-methylsulfonylbenzaldehyd 2 z 4-chlorbenzaldehydu

5

4-chlorobenzaldehyd (m.h.=140,57)

6,31 g (45 mmol)

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

methylsulfoxid

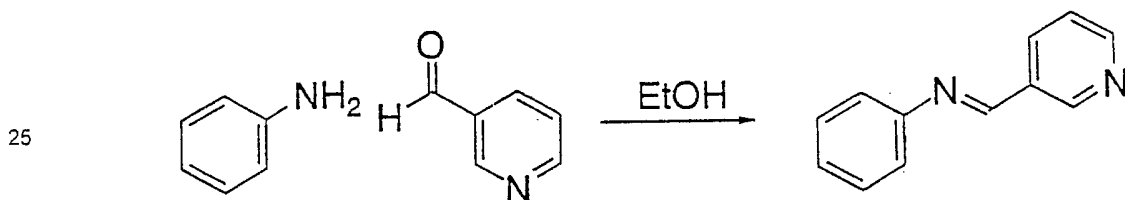
50 ml

10 K methylsulfoxidu byla přidána reakční činidla a směs byla zahřívána na 130 °C 18 hod.

15 Methansulfinát sodný byl při pokojové teplotě částečně nerozpustný, ale při 130 °C se převedl do roztoku. Z roztoku se vysrážel chlorid sodný. Reakční směs byla vlita do 100 ml vody. Produkt se vysrážel jako bílá pevná látka. Reakční směs byla zfiltrována. Oddělený produkt byl promyt 50 ml vody a 2 x 25 ml methanolu pro odstranění methylsulfoxidu. Rozpouštědlo bylo odpařeno z produktu za sníženého tlaku za poskytnutí 5,1 g 4-methylsulfonylbenzaldehydu jako bílého prášku (62 % izolovaný výtěžek).

20

Horner/Wittigův způsob pro přípravu 1-(3-pyridyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)-ethan-1-onu



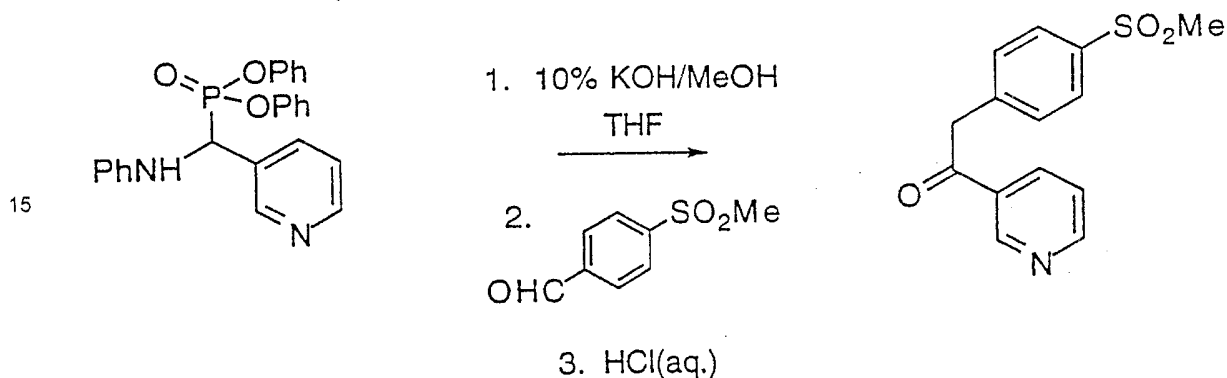
25

Lit.: H. Zimmer, J. P. Bercz, *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, 686, 107 - 114.

	anilin	89,4 g (0,96 mol)
	3-pyridinkarboxaldehyd	102,8 g (0,96 mol)
	ethanol	150 ml
5	difenylfosfit	224,7 g (0,96 mol)

Roztok anilinu v ethanolu (50 ml) byl přidán k roztoku 3-pyridinkarboxaldehydu v ethanolu (100 ml) při 0 °C. Po 2 hod byl přidán difenylfosfit a míchání pokračovalo při pokojové teplotě 18 hod. Byl přidán methyltercbutylether (400 ml) pro další vysrážení produktu, který byl zfiltrován, promyt (MTBE) a sušen ve vakuu za poskytnutí 320 g (80 %) pyridylaminodifenyfosfonátu jako bílé pevné látky.

¹³-C NMR (CDCl₃):

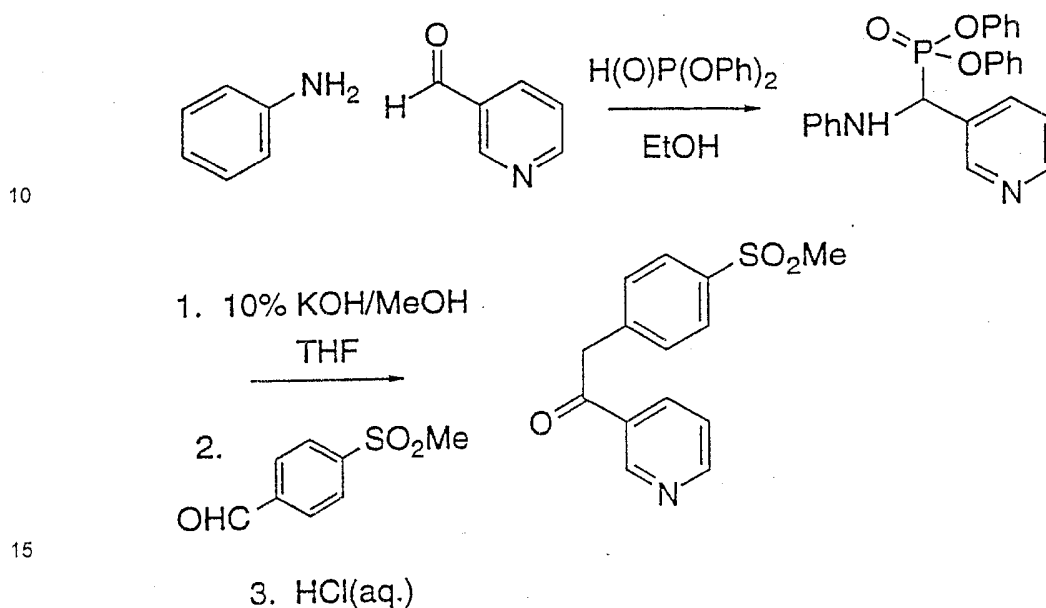


	pyridylaminodifenyfosfonát	14,0 g (0,034 mol)
20	10 % KOH v MeOH	23 ml (0,04 mol)
	tetrahydrofuran	150 ml
	4-methansulfonylbenzaldehyd	5,6 g (0,03 mol)

Směs 10 % KOH/MeOH (23 ml) byla přidána během 10 min k roztoku fosfonátu (14,0 g) v tetrahydrofuranu při -45 °C. Po dalších 10 minutách byl přidán benzaldehyd v jedné dávce a po 1 hod byla reakční směs ponechána ohřát na teplotu okolí. Byla přidána vodná kyselina chlorovodíková (2N, 100 ml) a roztok byl ponechán stát 18 hod. Byly přidány EtOAc (200 ml) a voda (200 ml) a organická vrstva byla odlita. Kyselá vrstva byla za alkalických podmínek promyta

(pH = 9) uhličitánem sodným a extrahována dichlormethanem (2 x 150 ml). Organické vrstvy byly spojeny, sušeny (MgSO₄) a koncentrovány. Rozetření s hexany poskytlo 4-methylsulfonylbenzyl-3-pyridylketon jako bledě žlutou pevnou látku (6,3 g; 76 %).

¹³C 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.



anilin	4,47 g (0,05 mol)
3-pyridinkarboxaldehyd	5,36 g (0,05 mol)
methanol	10 ml
difenylfosfit	11,2 g (0,05 mol)
10 % KOH v MeOH	28 ml (0,05 mol)
4-methansulfonylbenzaldehyd	8,3 g (0,45 mol)

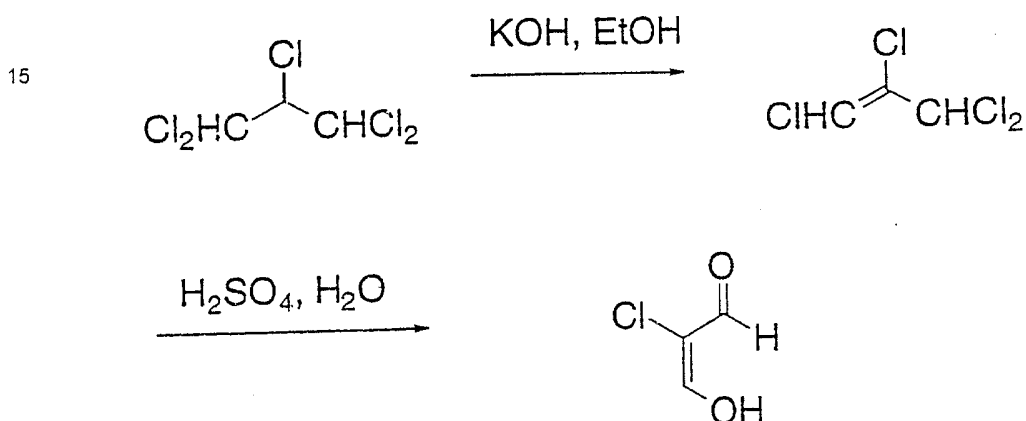
Roztok anilinu v methanolu (5 ml) byl přidán k roztoku 3-pyridinkarboxaldehydu v methanolu (5 ml) při 0 °C. Po 2 hod byl přidán difenylfosfit a míchání pokračovalo při pokojové teplotě 18 hod. Byl přidán THF (100 ml) a reakční směs byla ochlazená na -40 °C. Byla přidána směs 10 % KOH/methanol (28 ml) a po 30 min 4-

methansulfonylbenzaldehyd (8,3 g). Reakční směs byla ponechána ohřát na pokojovou teplotu a míchána 18 hod. Byly přidány EtOAc (200 ml) a voda (200 ml) a organická vrstva byla slita. Vodná vrstva byla promytím zalkalizována (pH=9) uhličitánem sodným a extrahována dichlormethanem (2 x 150 ml). Organické vrstvy byly spojeny, sušeny (MgSO₄) a koncentrovány. Rozetření s hexany poskytlo 4-methylsulfonylbenzyl-3-pyridylketon jako bleděžlutou pevnou látku (9,7 g; 71 %).

10 Výroba chlormalondialdehydu

Pro výrobu chlormalondialdehydu je k dispozici řada způsobů.

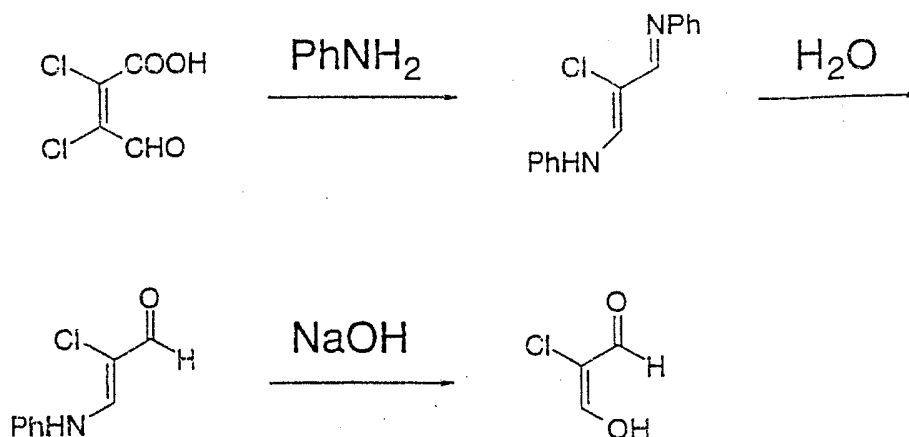
Výroba z 1,1,2,3,3-pentachlorpropanu



Podrobný popis přípravy je publikován v Houben-Weyl-Muller: Methoden der Organischen Chemie, 4. vydání, díl 7/1, Thieme Verlag, Stuttgart, 1954, str. 119. Výchozí materiál 1,1,2,3,3-pentachlorpropan je komerčně dostupný od firmy Pfaltz and Bauer.

Výroba z kyseliny mukochlorové

5



10 Následující postup je mírně změněný původní postup podle Dieckmann (*Ber. Deut. Chem. Ges.* **1904**, 37, 4638).

kyselina mukochlorová	50,0 g (0,30 mol)
anilin	54 ml (0,60 mol)
voda	1000 ml

15 K roztoku anilinu ve vodě při 85 °C ve 2 l baňce byla za silného míchání přidána kyselina mukochlorová v malých částech v průběhu 30 min. Při přidání kyseliny mukochlorové se vytvoří žluté zbarvení, které rychle zmizí. Reakční směs zůstala heterogenní a filtrace alikvotu po 30 min zahřívání ukázala ukončení reakce.

20 Reakční směs byla zahřívána na 90 °C 60 min, ochlazena na 50 °C a zfiltrována. Filtrační koláč byl promyt 50 ml 2N HCl a 100 ml H_2O . Produkt byl sušen v proudu dusíku za poskytnutí 57 g (100 % výtěžek) 3-anilido-2-chlorakroleinu jako šedé pevné látky.

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

25

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

Roztok 3-anilido-2-chlorakroleinu ve 120 ml 5N NaOH byl zahříván na 100 °C 90 min. Tmavě černý roztok byl dvakrát extrahován vždy 50 ml MTBE.

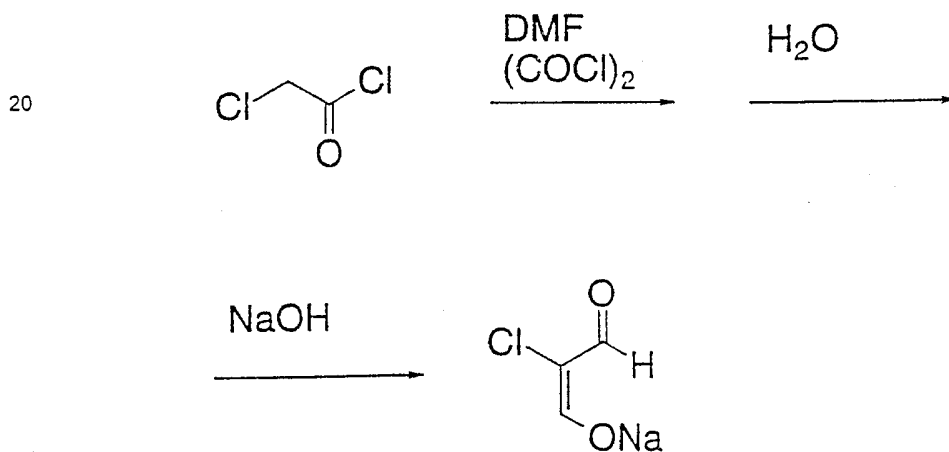
První praní organickým rozpouštědlem odstranilo většinu tmavého zbarvení z roztoku a druhý organický extrakt byl pouze mírně zbarvený.

Při ochlazení vodné fáze se vytvořila krystalická sraženina. Tímto produktem byla sodná sůl 3-chlormalondialdehydu.

Vodná fáze byla okyselena přidáním 60 ml 37 % roztoku HCl. Vodná fáze byla extrahována (MTBE/THF 50/50, 400 ml celkem) a spojené organické fáze byly sušeny nad MgSO₄. Po smíchání s materiálem Darco G60 a filtraci přes lože SiO₂ byl roztok odpařen za získání 19,6 g (62 % celkový výtěžek) chlormalondialdehydu jako tmavé pevné látky. Rekrystalizace z přibližně 10 ml MTBE poskytla 11,13 g čistého chlormalondialdehydu jako hnědé pevné látky.

¹³C NMR (D₆-DMSO v ppm): 113, 175 (široký).

Výroba z chloracetylchloridu



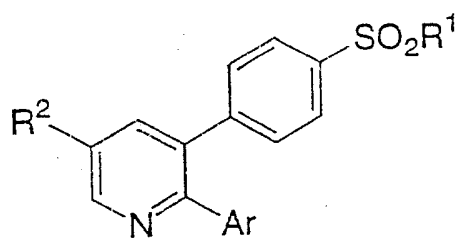
Arnold (*Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1961**, 26, 3051) popisuje tvorbu 3-dimethylamino-2-chlorakroleinu reakcí kyseliny chloroctové s Vilsmeayerovým činidlem odvozeným z POCl₃ a DMF.

Změnou a pokračováním jeho postupu se připravuje chlormalondialdehyd jako jeho sodná sůl.

- Oxalylchlorid (280 ml, 3,2 mol) byl přidán při 10 °C k 1000 ml DMF. Reakce byla vysoce exothermní a vytvořila se těžká sraženina.
- 5 Po 2 hod zrání byl přidán chloracetylchlorid (110 ml, 1,4 mol) a reakční směs byla zahřívána na 75 °C 3 hodiny. Analýza alikvotu ^1H NMR ukázala úplné spotřebování chloracetylchloridu a reakce byla ukončena přidáním do 1 l H_2O . K ochlazenému roztoku bylo přidáno 500 ml 50 % roztoku NaOH. Reakční směs byla zahřívána pod
- 10 zpětným chladičem 5 hodin. Při ochlazení se vytvořila sraženina, která byla zfiltrována a promyta vodou. Hnědá pevná látka byla sušena v proudu dusíku za získání 84 g hnědé pevné látky (54 % výtěžek).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



I

kde

R¹ je zvoleno ze skupiny

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

Ar je mono-, di-, nebo trisubstituovaný fenyl nebo pyridinyl nebo jejich N-oxid, kde substituenty jsou zvoleny ze skupiny

- (a) atom vodíku,
- (b) halo,
- (c) C₁₋₄alkoxy,
- (d) C₁₋₄alkylthio,
- (e) CN,
- (f) C₁₋₄alkyl,
- (g) C₁₋₄fluoralkyl,

R₂ je zvoleno ze skupiny

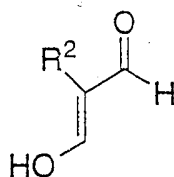
- (a) F, Cl, Br, I,

- (b) CN,
(c) azid,

v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e zahrnuje následující kroky:

5

sloučenina vzorce **A1**

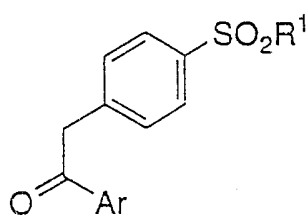


A1

10

se kondenzuje za kyselých podmínek a popřípadě v přítomnosti nereaktivního rozpouštědla a v přítomnosti amoniového činidla, se sloučeninou vzorce **A2**

15



A2

za získání sloučeniny vzorce I.

20

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e jako nereaktivní rozpouštědlo se použije kyselina octová.

25

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e se použije odpovídajících výchozích látek pro získání sloučenin vzorce I, kde Ar je mono- nebo disubstituovaný 3-pyridinyl.

4. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se použije odpovídajících výchozích látek pro získání sloučenin vzorce I, kde skupina R^1 je CH_3 nebo NH_2 .

5

5. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se použije odpovídajících výchozích látek pro získání sloučenin vzorce I, kde Ar je mono- nebo disubstituovaný 3-pyridinyl a substituenty jsou zvoleny ze skupiny

10

(a) atom vodíku,

(b) halo,

(c) C_{1-3} alkoxy,

(d) C_{1-3} alkylthio,

(e) C_{1-3} alkyl,

15

(f) CF_3 , a

(g) CN.

6. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se použije odpovídajících výchozích látek pro získání sloučenin vzorce I, kde skupina R^1 je CH_3 nebo NH_2 ; a Ar je mono- nebo disubstituovaný 3-pyridinyl a substituenty jsou zvoleny ze skupiny

20

(a) atom vodíku,

(b) halo,

25

(c) C_{1-3} alkyl,

(d) CF_3 , a

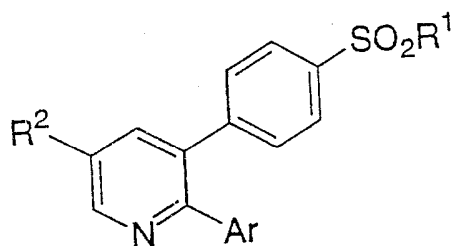
(e) CN.

7. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se použije odpovídajících výchozích látek pro získání

30

sloučenin vzorce I, kde skupina R^2 je Cl; R^1 je CH_3 nebo NH_2 ; Ar je monosubstituovaný 3-pyridinyl a substituenty jsou zvoleny ze skupiny atom vodíku a C_{1-3} alkyl.

- 5 8. Způsob výroby sloučenin vzorce I použitelných při léčení zánětů a jiných onemocnění podmíněných cyklooxygenázou-2



I

kde

R^1 je zvoleno ze skupiny

- 15
- (a) CH_3 ,
 - (b) NH_2 ,
 - (c) $NHC(O)CF_3$,
 - (d) $NHCH_3$;

Ar je mono-, di-, nebo trisubstituovaný fenyl nebo pyridinyl nebo jejich N-oxid, kde substituenty jsou zvoleny ze skupiny

- 20
- (a) atom vodíku,
 - (b) halo,
 - (c) C_{1-4} alkoxy,
 - (d) C_{1-4} alkylthio,
 - 25 (e) CN,
 - (f) C_{1-4} alkyl,
 - (g) C_{1-4} fluoralkyl,

R^2 je zvoleno ze skupiny

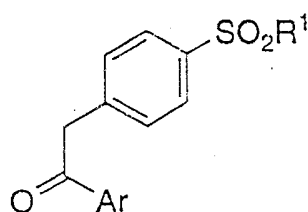
(a) F, Cl, Br, I,

(b) CN,

(c) azid,

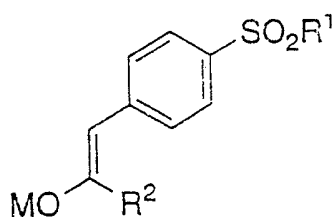
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e zahrnuje následující kroky:

(a) sloučenina vzorce **A2**



A2

reaguje v přítomnosti druhého nereaktivního rozpouštědla se silnou bází za získání enolátu vzorce **B1**

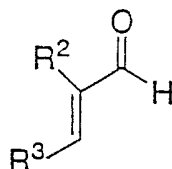


B1

kde M je draslík, lithium nebo sodík a

(b) reaguje sloučenina vzorce **B1**

v přítomnosti třetího nereaktivního rozpouštědla se sloučeninou
B2



B2

kde R^3 je odštěpitelná skupina tosyl, mesyl nebo halo, která po
zahřátí v přítomnosti amoniového činidla poskytne sloučeninu
vzorce I.

9. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím,
že se použije odpovídajících výchozích látek pro získání
sloučenin vzorce I, kde Ar je mono- nebo disubstituovaný 3-
pyridinyl.

10. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím,
že se použije odpovídajících výchozích látek pro získání
sloučenin vzorce I, kde skupina R^1 je CH_3 nebo NH_2 .

11. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím,
že se použije odpovídajících výchozích látek pro získání
sloučenin vzorce I, kde Ar je mono- nebo disubstituovaný 3-
pyridinyl a substituenty jsou zvoleny ze skupiny

- (a) atom vodíku,
- (b) halo,
- (c) C_{1-3} alkoxy,
- (d) C_{1-3} alkylthio,

(e) C_{1-3} alkyl,

(f) CF_3 , a

(g) CN.

- 5 12. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím,
že se použije odpovídajících výchozích látek pro získání
sloučenin vzorce I, kde skupina R^1 je CH_3 nebo NH_2 ; a

Ar je mono- nebo disubstituovaný 3-pyridinyl a substituenty
jsou zvoleny ze skupiny

- 10 (a) atom vodíku,
(b) halo,
(c) C_{1-3} alkyl,
(d) CF_3 , a
(e) CN.

- 15 13. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím,
že se použije odpovídajících výchozích látek pro získání
sloučenin vzorce I, kde skupina

R^2 je Cl;

20 R^1 je CH_3 nebo NH_2 ;

Ar je monosubstituovaný 3-pyridinyl a substituenty jsou zvoleny
ze skupiny atom vodíku a C_{1-3} alkyl.

- 25 14. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím,
že se použije odpovídajících výchozích látek pro získání
sloučenin vzorce I, kde skupina R^2 je chlor.

15. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e se použije odpovídajících výchozích látek pro získání
sloučenin vzorce I, kde skupina R^3 je chlor.
- 5 16. Způsob podle nároku 1 nebo 8, v y z n a č u j í c í s e
t í m , ž e se použije amoniového činidla zvoleného
z amoniaku a octanu amonného.
- 10 17. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e jako silná báze se použije bis(trimethylsilyl)amid lithný.
18. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e jako třetí nereaktivní rozpouštědlo se použije toluen.