

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2016-611

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 249/12 (2006.01)

C07B 39/00 (2006.01)

C04B 41/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.09.2016**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **09.05.2018**
(Věstník č. 19/2018)

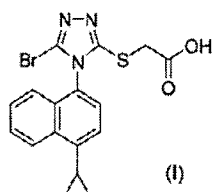
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Stanislav Rádl, Květnice, CZ
Jan Stach, Praha 9, CZ
Aleš Halama, Pardubice, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
Způsob výroby 2-(5-brom-4-(1-cyklopropylnaftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)octové kyseliny - lesinuradu

(57) Anotace:
řešení se týká způsobu výroby vysoce čisté 2-(5-brom-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)octové kyseliny vzorce I známé pod generickým názvem lesinurad. Lesinurad je selektivním inhibítozem transportu kyseliny močové snižující hladinu kyseliny močové v krvi. Používá se v kombinaci s některým z léčiv působících jako inhibitory xanthin oxidasy u pacientů, u kterých se nedosáhne uspokojivého stavu léčbou pomocí samotných inhibitorů xanthin oxidasy.



(I)

CZ 2016 - 611 A3

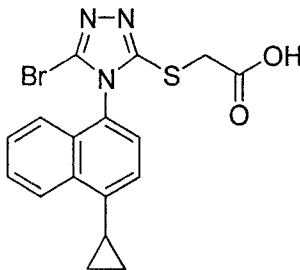
~~SECRET~~
-1-

~~PV 2016-611~~
30.09.16

Způsob výroby 2-(5-brom-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)octové kyseliny - lesinuradu

Oblast techniky

Vynález se týká zlepšeného způsobu výroby vysoce čisté 2-(5-brom-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)octové kyseliny vzorce I známé pod generickým názvem lesinurad.



(I)

Lesinurad je selektivním inhibítozem transportu kyseliny močové snižující hladinu kyseliny močové v krvi. Používá se v kombinaci s některým z léčiv působících jako inhibitory xanthin oxidasy u pacientů, u kterých se nedosáhne uspokojivého stavu léčbou pomocí samotných inhibitorů xanthin oxidasy.

Dosavadní stav techniky

Lesinurad vzorce I se podle základního patentu (WO 2009/070740, EP 217577) získá z výchozího aminu vzorce II převedením na příslušný isothiokyanát vzorce III, jeho reakcí s aminoguanidinem se pak získá nízký výtěžek merkaptoderivátu vzorce IV. Alkylací látky vzorce IV vhodným alkyl halogenacetátem získaný ester vzorce V je pak diazotací prováděnou v prostředí bromoformu za dosti specifických podmínek (kyselina dichloroctová v přítomnosti benzyltriethylamonium chloridu) a následnou hydrolýzou převeden na lesinurad vzorce I (Schéma 1).

30.09.18

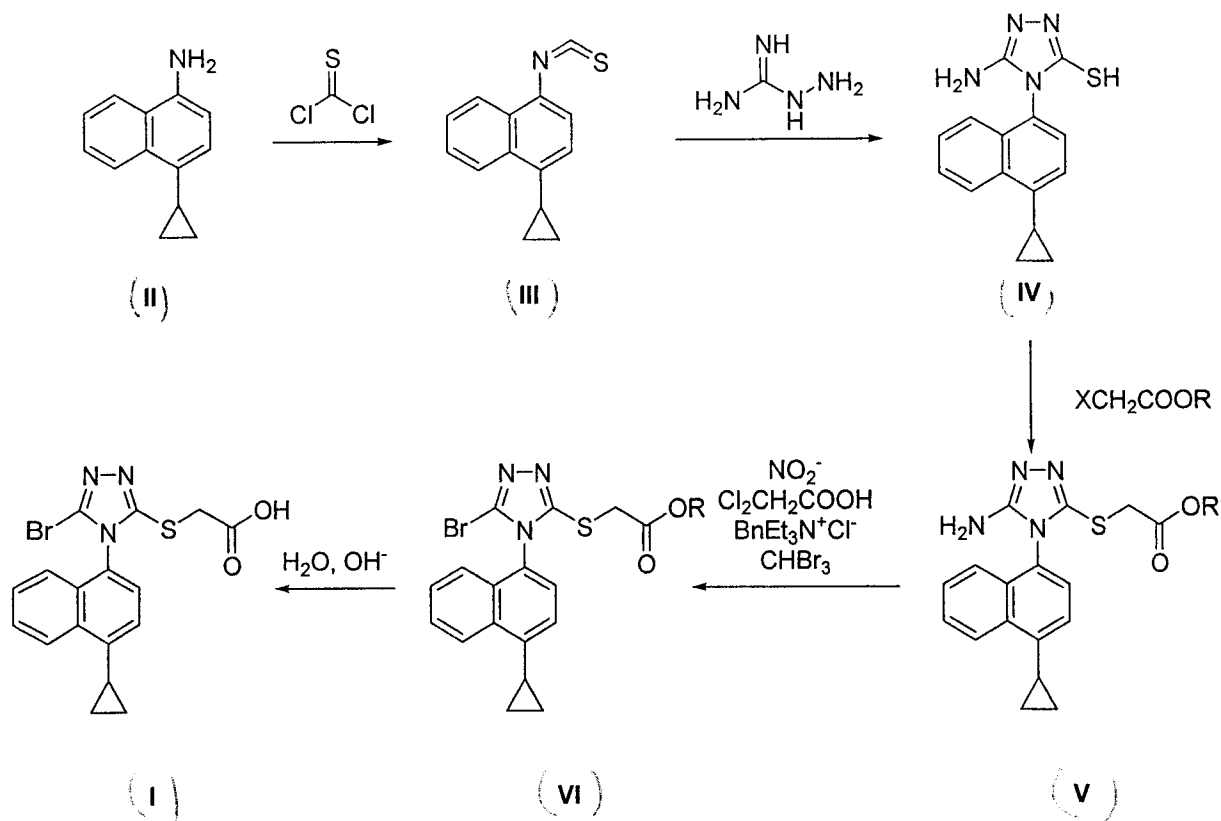


Schéma 1

Patent WO/2012/092395 popisuje alternativní převedení isothiokyanátu vzorce **III** na lesinurad vzorce **I**. Reakcí látky vzorce **III** s hydrazinem, získaný arylthiosemikarbazid vzorce **VII** je cyklizován pomocí dimethylkarbonátu na merkaptoderivát vzorce **VIII**, jehož reakcí s kyselinou chloroctovou je získána kyselina vzorce **IX**. Poté je karboxylová skupina chráněna ve formě vhodného esteru, hydroxylová skupina je převedena POBr_3 na brom a závěrečná hydrolyza poté poskytuje lesinurad vzorce **I** (Schéma 2). Postup není uveden v příkladech, ale pouze ve schématu a nejsou uvedeny ani jeho výtěžky ani jiné experimentální detaily.

30.09.16

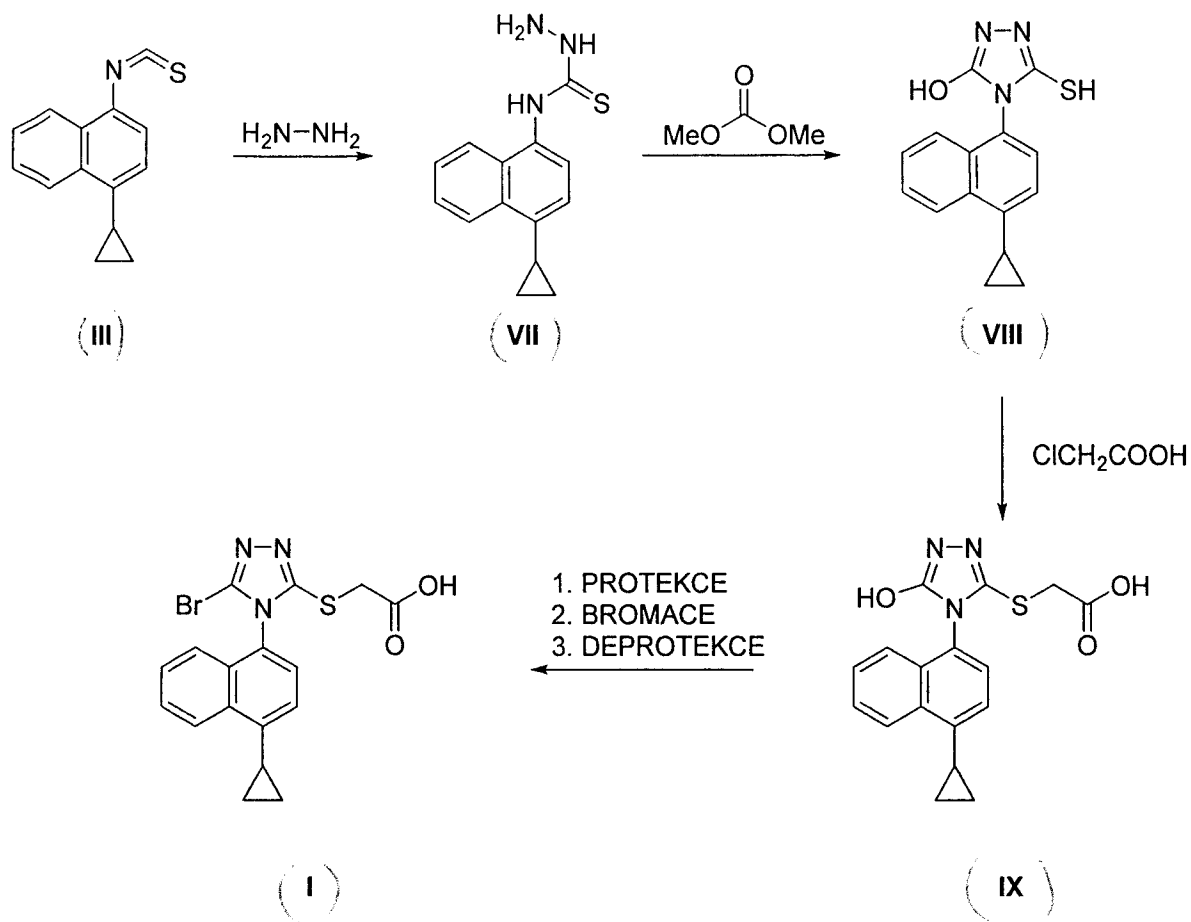
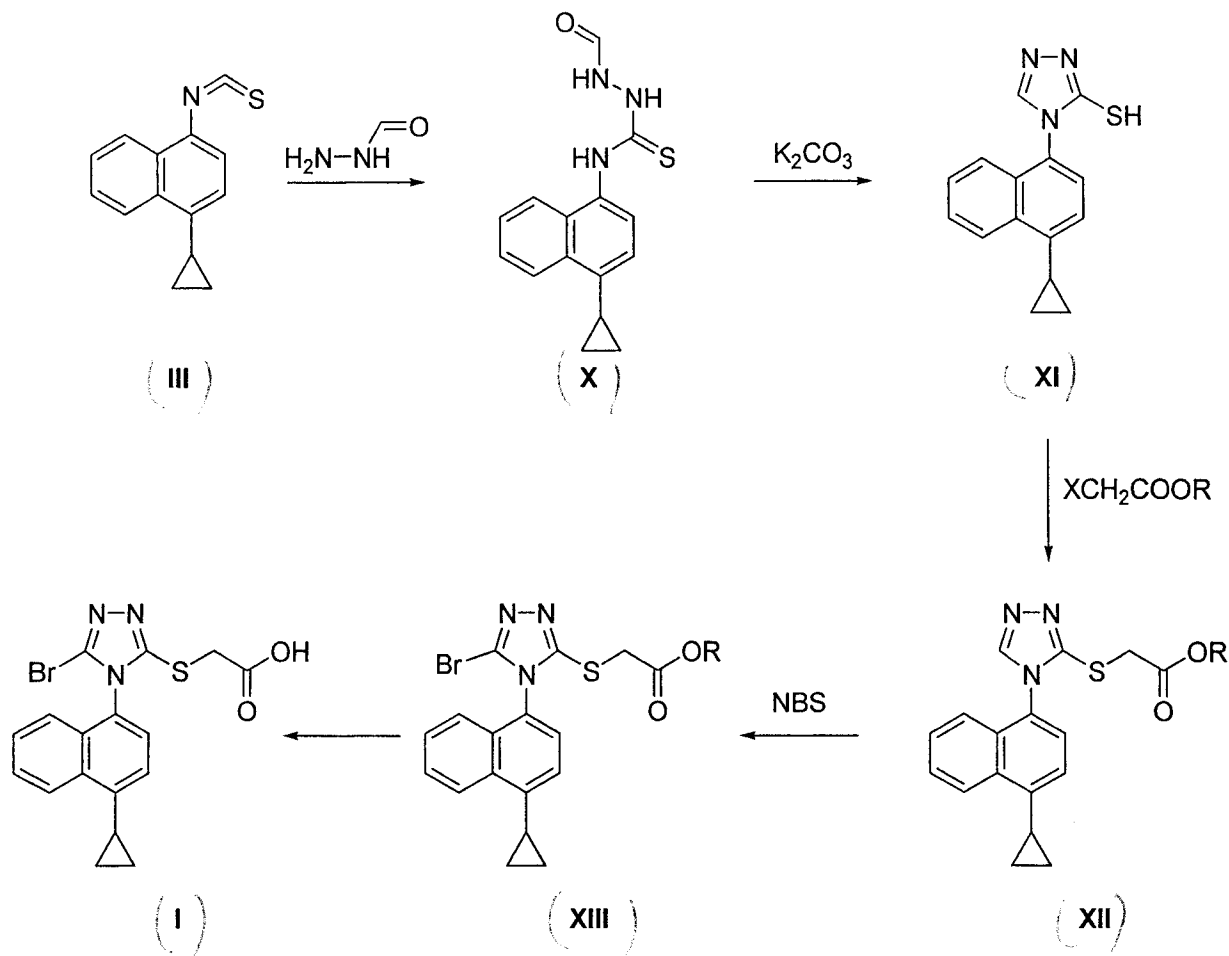


Schéma 2

Patent WO2014/008295 popisuje další možnost převedení isothiokyanátu vzorce III na lesinurad vzorce I. Reakcí látky vzorce III s formylhydrazinem, získaný intermediát vzorce X je cyklizován pomocí potaše na merkaptoderivát vzorce XI. Jeho alkylací vhodným alkyl halogenacetátem získaný ester vzorce XII je pak bromací pomocí NBS převeden na ester lesinuradu XIII jehož hydrolýza poté poskytuje lesinurad vzorce I (Schéma 3). Modifikace tohoto postupu je popsána také v patentech WO 2014/198241 a WO 2015/054960.



Popsané postupy syntézy lesinuradu mají ale řadu nevýhod. Mezi hlavní nevýhody postupu ve schématu 1 patří nízké výtěžky intermediátu vzorce IV a také poněkud nezvyklé podmínky převedení aminoskupiny na brom využívající jako prostředí bromoform a jako kyselinu dichlorooctovou kyselinu a také to, že je k diazotaci používán velký přebytek dusitanu (20 ekvivalentů). Nevýhodou postupu uvedeného ve schématu 2 je skutečnost, že patent neuvádí příslušné reakční podmínky a při použití podmínek běžně k příslušné transformaci používaných buď k reakci vůbec nedochází, nebo nevzniká požadovaný produkt. Postup popsáný ve schématu 3 je zřejmě postupem volby.

Podstata vynálezu

Vynález se týká nového efektivního postupu pro přípravu vysoce čisté 2-(5-brom-4-(1-cyclopropyl-4-(1,2,4-triazol-3-ylthio)naftalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)octové kyseliny - lesinuradu, který

vychází ze známých intermediátů jeho syntézy alkyl 2-(5-amino-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetátů obecného vzorce V.

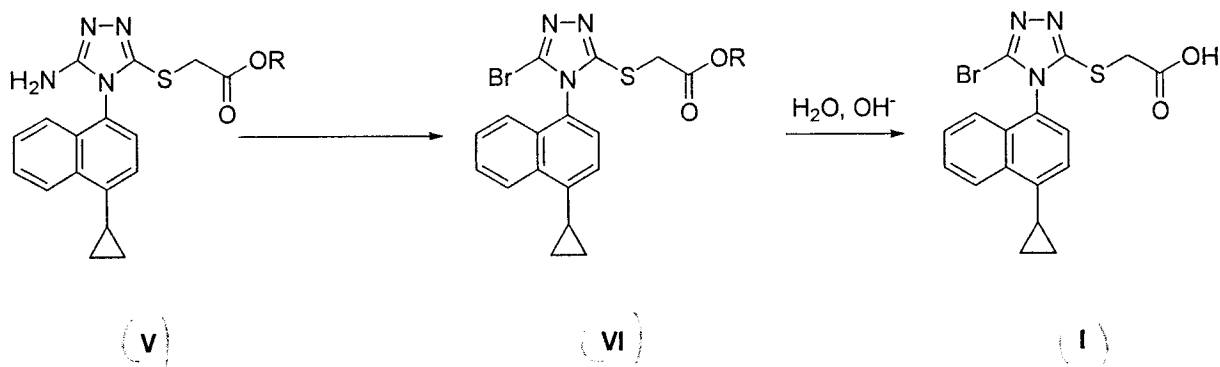


Schéma 4

Převodění aminoderivátu vzorce V na bromderivát vzorce VI je dle vynálezu prováděno v přítomnosti dusitanového aniontu, s výhodou s použitím alkalického dusitanu, například NaNO₂ nebo KNO₂ ve vhodném rozpouštědle působením vhodného zdroje bromu, kterým je dle vynálezu buď kombinace bromačnického činidla, například *N*-bromsukcinimidu (NBS), s vhodnou kvarterní amoniovou solí vzorce XIV, s výhodou bromidem (X = Br), nebo jejím aduktem s bromem vzorce XV,



Následná hydrolyza esterů vzorce VI na lesinurad vzorce I je prováděna v alkalickém prostředí, s výhodou s použitím alkalických hydroxidů jako je CsOH, NaOH a KOH. Protože reakční podmínky obou stupňů jsou kompatibilní, lze s výhodou oba stupně spojit.

Podrobný popis vynálezu

Vynález se týká nového efektivního postupu pro přípravu vysoce čisté 2-(5-brom-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)octové kyseliny - lesinuradu, který vychází ze známých intermediátů jeho syntézy alkyl 2-(5-amino-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetátů obecného vzorce V, kde R je rozvětvená nebo

→ butylskupina.

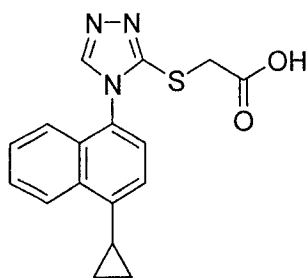


Schéma 4

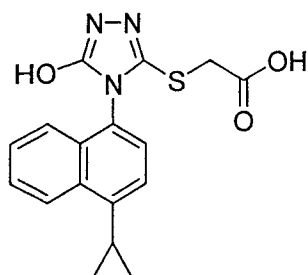
→

Opakováním postupu dle patentu WO 2009/070740 jsme po převedení na lesinurad vzorce I zjistili, že hlavními nečistotami jsou látky vzorců XVI, XVII a XVIII. Pokusy o náhradu bromoformu za jiné zdroje bromu vedly obvykle ke zvýšení obsahu desbromonečistoty vzorce XVI (použití CH_2Br_2 , $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{Br}_2\text{CHCHBr}_2$) nebo v objevení dalších nečistot (použití bromdimethylsulfonium bromidu). Snaha snížit množství vznikající hydroxynečistoty vzorce XVII použitím diazotace v bezvodém prostředí za použití *tert*-butylnitritu nebo *iso*-pentylnitritu vedlo také k tvorbě většího množství desbromonečistoty vzorce XVI. Ukázalo se, že zdrojem chlorované nečistoty vzorce XVIII je dichlorooctová kyselina a jejím náhradou za bromooctovou nebo dibromooctovou kyselinu dochází sice k podstatnému zpomalení reakce, ale i při použití benzyltriethylamonium chloridu nebyl chlorderivát vzorce XVIII identifikován. Při použití kyseliny methansulfonové došlo k urychlení reakce.

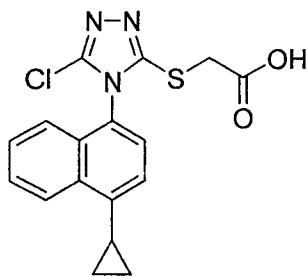
30.09.18



(XVI)

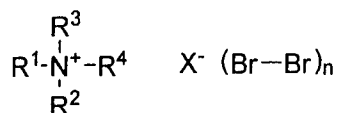


(XVII)



(XVIII)

Screeningem uvedené reakce s použitím alkalických dusitanů (NaNO_2 , KNO_2), široké škály rozpouštědel (tetrahydrofuran, acetonitril, methylacetát, ethylacetát, dimethylformamid, dimethylsulfoxid), kyselin (bromoctová kyselina, dibromoctová kyselina, methansulfonová kyselina, ethansulfonová kyselina) a zdrojů bromu (CuBr_2 , CH_2Br_2) a kvarterních amoniových bromidů obecného vzorce **XIV** (tetramethylamonium bromid, tetrabutylamonium bromid, benzyltrimethylamonium bromid, benzyltriethylamonium bromid, decyltrimethylamonium bromid, myristyltrimethylamonium bromid, didodecyl-dimethylamonium bromid, tetrabutylamonium tribromid) jsme překvapivě zjistili, že v případě tetrabutylamonium tribromidu nemusí již být přítomen žádný jiný zdroj bromu. To vedlo k testování dalších tetraalkylovaných amonium tribromidů, pentabromidů, heptabromidů a nonabromidů obecného vzorce **XV**,



(XV)

kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mohou být nezávisle H, C1-C20 nerozvětvené nebo rozvětvené alkylskupiny, nesubstituované nebo substituované benzylskupiny, nebo nesubstituované nebo substituovaná arylkupiny, $X = \text{Br}$ a kde $n = 1$ až 5. Do tohoto obecného vzorce spadá i pyridinium tribromid ($R^1 = \text{H}$, $R^2R^3R^4N = \text{pyridin}$, $X = \text{Br}$, $n = 1$). Nejlepší výsledky byly dosaženy s tribromidy (tetrabutylamonium tribromid, benzyltrimethylamonium tribromid, fenyltrimethylamonium tribromid, pyridinium tribromid) a s pentabromidy (tetrabutylamonium pentabromid, benzyltrimethylamonium pentabromid). Stejně byly testovány kombinace tetraalkylamonium bromidů **XIV**, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mohou být nezávisle C1-C20 nerozvětvené nebo rozvětvené alkylskupiny, nesubstituované nebo substituované benzylskupiny, nebo nesubstituované nebo substituovaná arylkupiny, s bromačními činidly schopnými tvořit *in situ* uvedené adukty s bromem vzorce **XV**. Nejjednodušší je použití kombinace příslušného tetraalkylamonium bromidu s příslušným počtem ekvivalentů bromu v acetonitrilu. Z hlediska reaktivity a čistoty výsledného produktu se nejvýhodnější ukázala kombinace tetrabutylamonium bromidu s *N*-bromsukcinimidem o které je známo, že ve vhodných rozpouštědlech tvoří poměrně stálý komplex (*J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3548).

Podstatného zrychlení reakce se dosáhlo použitím kombinace NaNO_2 s 18-crown-6 nebo polyethylenglykolu, zvláště výhodným se ukázal polyethylenglykol o molekulové hmotnosti v rozmezí 350 až 600, zejména PEG-400.

Následná hydrolýza esterů vzorce **VI** na lesinurad vzorce **I** je prováděna v alkalickém prostředí, s výhodou s použitím alkalických hydroxidů jako je LiOH, NaOH, KOH nebo CsOH. Protože reakční podmínky obou stupňů jsou kompatibilní, lze s výhodou oba stupně spojit. Získaný surový lesinurad vzorce **I** lze s výhodou čistit převedením na sůl s vhodnými aminy obecného vzorce R-NH_2 , kde R může být (ne)rozvětvený C1-C8 alkyl, s výhodou isopropylamin. Krystalizací takové soli z vhodného rozpouštědla, například z acetonu nebo 2-butanonu), se dosáhne výrazného zvýšení čistoty a následným převedením této soli se získá vysoce čistý lesinurad vzorce **I**.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují zlepšení postupu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

uskutečnění
Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Methyl 2-(5-brom-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetát (VIa)

K suspenzi methyl 2-(5-amino-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-acetátu (Va; 0,35 g, 1 mmol), KNO₂ (0,37 g, 4,3 mmol) a tetrabutylamonium tribromidu (0,73 g, 1,5 mmol) v acetonitrilu (5 ml) byla přidána kyselina methansulfonová (0,37 g, 3,85 mmol) a směs byla míchána za laboratorní teploty 10 h. Směs byla zředěna dichlormethanem, vzniklý roztok byl promyt nasyceným roztokem NaHCO₃ a po promytí vodou sušen MgSO₄. Odparek obsahující 86 % produktu byl následně čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel, hexan-aceton 8 : 2). Bylo získáno 0,31 g (74 %) nažloutlého odparku o HPLC čistotě 97,9 %, který byl bez dalšího čištění použit k syntéze lesinuradu (I).

Příklad 2

Ethyl 2-(5-brom-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetát (VIb)

K suspenzi ethyl 2-(5-amino-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-acetátu (Vb; 0,37 g, 1 mmol), NaNO₂ (0,4 g, 5,8 mmol) a tetrabutylamonium tribromidu (0,73 g, 1,5 mmol) v acetonitrilu (5 ml) byla přidána kyselina methansulfonová (0,37 g, 5,8 mmol) a směs byla míchána za laboratorní teploty 10 h. Směs byla zředěna ethylacetátem, vzniklý roztok byl promyt nasyceným roztokem NaHCO₃ a po promytí vodou sušen MgSO₄. Odparek obsahující 89 % produktu byl následně čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel, hexan-aceton 8 : 2). Bylo získáno 0,37 g (86 %) bezbarvého odparku o HPLC čistotě 99,2 %, který byl bez dalšího čištění použit k syntéze lesinuradu (I).

Příklad 3

***tert*-Butyl 2-(5-brom-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetát (VIc)**

Postupem popsáním v Příkladu 1 byl z *tert*-butyl 2-(5-amino-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetátu (Vc) získán v 84 % výtěžku bromderivát VIc ve formě bezbarvého odparku o HPLC čistotě 99,1 %, který byl bez dalšího čištění použit k syntéze lesinuradu (I).

Příklad 4**Ethyl 2-(5-brom-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetát (VIb) – screening kyselin**

K suspenzi ethyl 2-(5-amino-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-acetátu (Vb; 0,37 g, 1 mmol), NaNO₂ (0,4, 5,8 mmol) a tetrabutylamonium tribromidu (0,73 g, 1,5 mmol) v acetonitrilu (5 ml) byla přidána příslušná kyselina (5 mmol) a směs byla míchána za laboratorní teploty v přístroji Radleys carousel 4 h. Směs byla zředěna dichlormethanem, vzniklý roztok byl promyt nasyceným roztokem NaHCO₃ a po promytí vodou byl analyzován HPLC. Výsledky screeningu kyselin jsou uvedeny v ^tTabulce 1.

Tabulka 1

Pokus	Kyselina	HPLC RS (%)				
		Vb	VIb	XVI	XVII	XVIII
A	octová	97,2	-	-	0,6	-
B	trichloroctová	42,4	51,2	1,7	-	2,4
C	dichloroctová	39,3	48,7	2,1	-	1,7
D	monochloroctová	44,1	47,6	2,2	-	2,1
E	bromoctová	9,7	87,5,3	0,6	.	-
F	dibromoctová	12,1	74,4	0,7	.	-
G	methansulfonová	9,7	89,9	0,2	-	-

Příklad 5**Ethyl 2-(5-brom-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetát (VIb)****Screening rozpouštědel**

K suspenzi ethyl 2-(5-amino-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-acetátu (Vb; 0,37 g, 1 mmol), NaNO₂ (0,4, 5,8 mmol) a tetrabutylamonium tribromidu (0,73 g, 1,5 mmol) v příslušném rozpouštědle (5 ml) byla přidána kyselina methansulfonová (0,1 g, 1 mmol) a směs byla míchána za laboratorní teploty v přístroji Radleys carousel 4 h. Směs byla zředěna dichlormethanem, vzniklý roztok byl promyt nasyceným roztokem NaHCO₃ a po promytí vodou byl analyzován HPLC. Výsledky screeningu rozpouštědel jsou uvedeny v ^tTabulce 2.

Tabulka 2

Pokus	Rozpouštědlo	HPLC RS (%)		
		Vb	VIb	XVII
A	MeCN	48,2	37,7	2,6
B	DMSO	2,5	47,1	9,2
C	THF	57,3	5,8	37,7
D	toluen	67,2	20,6	12,1
E	EtOAc	83,1	7,2	2,1

Příklad 6**Ethyl 2-(5-brom-4-(1-cyklopropylnaftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetát (VIb)**

K suspenzi ethyl 2-(5-amino-4-(1-cyklopropylnaftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-acetátu (Vb; 3,7 g, 10 mmol), KNO₂ (4,0 g, 47 mmol) a 18-crown-6 (0,25 g) v acetonitrilu (50 ml) byl přidán tetrabutylamonium tribromid (7,3 g, 15 mmol) a směs byla míchána 10 min za laboratorní teploty. Poté byla přidána kyselina methansulfonová (0,3 ml) a směs byla míchána za laboratorní teploty 1 h. Směs byla zředěna ethylacetátem a vzniklý roztok byl promyt solankou a vodou a sušen MgSO₄. Po odpaření bylo získáno 3,3 g (76 %) nažloutlého odparku obsahujícího dle HPLC 93,2 % VIb, který byl bez dalšího čištění použit k syntéze lesinuradu (I).

Příklad 7**Ethyl 2-(5-brom-4-(1-cyklopropylnaftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetát (VIb)****Screening tribromidů**

K suspenzi ethyl 2-(5-amino-4-(1-cyklopropylnaftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-acetátu (Vb; 0,37 g, 1 mmol), NaNO₂ (0,4 g, 4,3 mmol), 15-crown-5 a příslušného tribromidu/pentabromidu (1,5 mmol) v acetonitrilu (5 ml) byla přidána kyselina methansulfonová (0,1 g, 1 mmol) a směs byla míchána za laboratorní teploty v přístroji Radleys carousel 1 h. Směs byla zředěna dichlormethanem, vzniklý roztok byl promyt nasyceným roztokem NaHCO₃ a po promytí vodou byl analyzován HPLC. Výsledky screeningu tribromidů/pentabromidů jsou uvedeny v Tabulce 3.

Tabulka 3

Pokus	Tribromid/Pentabromid	HPLC RS (%)		
		Vb	VIb	XVII
A	tetrabutylamonium tribromid	-	94,7	4,2
B	benzyltrimethylamonium tribromid	-	96,4	3,7
C	fenyltrimethylamonium tribromid	-	97,2	2,2
D	pyridinium tribromid	-	98,1	1,4
E	tetrabutylamonium pentabromid	-	96,2	0,5
F	benzyltrimethylamonium pentabromid	-	96,1	0,4

Příklad 8

Ethyl 2-(5-brom-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetát (VIb)

Screening kombinace tetraalkylamonium bromidů³ N-bromsukcinimidem

K suspenzi ethyl 2-(5-amino-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-acetátu (**Vb**; 0,37 g, 1 mmol), NaNO₂ (0,4, 4,3 mmol), a příslušného tetraalkylamonium bromidů (1,5 mmol) v acetonitrilu (5 ml) byl přidán N-bromsukcinimid (0,45 g, 2,5 mmol) a následně kyselina methansulfonová (0,1 g, 1 mmol) a směs byla míchána za laboratorní teploty v přístroji Radleys carousel 1 h. Směs byla zředěna dichlormethanem, vzniklý roztok byl promyt nasyceným roztokem NaHCO₃ a po promytí vodou byl analyzován HPLC. Výsledky screeningu tribromidů/pentabromidů jsou uvedeny v ~~Tabulce~~⁴ 4.

Tabulka 4

Pokus	Tribromid/Pentabromid	HPLC RS (%)		
		Vb	VIb	XVII
A	tetrabutylamonium bromid	2,2	90,1	6,2
B	benzyltrimethylamonium bromid	2,7	87,4	5,3
C	benzyltriethylamonium bromid	3,2	82,4	7,1
D	fenyltrimethylamonium bromid	4,8	77,7	5,9
E	decyltrimethylamonium bromid	4,1	87,4	4,4
F	myristyltrimethylamonium	5,5	86,2	4,7

Pokus	Tribromid/Pentabromid	HPLC RS (%)		
		Vb	VIb	XVII
	bromid			
G	didodecyl-dimethylamonium bromid	5,1	83,3	7,7

Příklad 9**Ethyl 2-(5-brom-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetát (VIb)**

K míchané suspenzi benzyltriethylamonium bromidu (0,4 g, 1,75 mmol) v acetonitrilu (5 ml) byl po kapkách přidán brom (0,25 g) a směs byla míchána za laboratorní teploty 2 hodiny. Poté byl postupně za míchání přidán ethyl 2-(5-amino-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-acetátu (Vb; 0,37 g, 1 mmol), NaNO₂ (0,35 g, 50 mmol) a 18-crown-6 (0,05 g) a směs byla míchána 10 min za laboratorní teploty. Poté byla přidána kyselina methansulfonová (0,05 ml) a směs byla míchána za laboratorní teploty 1 h. Směs byla zředěna ethylacetátem a vzniklý roztok byl promyt solankou a vodou a sušen MgSO₄. Po odpaření bylo získáno 0,45 g žlutohnědého odparku obsahujícího dle HPLC 88,2 % VIb, který byl následně čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel, hexan-aceton 8 : 2). Bylo získáno 0,28 g (65 %) nažloutlého odparku o HPLC čistotě 96,6%.

Příklad 10**Ethyl 2-(5-brom-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetát (VIb)**

K suspenzi ethyl 2-(5-amino-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-acetátu (Vb; 3,7 g, 10 mmol), NaNO₂ (3,5 g, 50 mmol) a 18-crown-6 (0,25 g) v acetonitrilu (50 ml) byl přidán pyridinium tribromid (4,8 g, 15 mmol) a směs byla míchána 10 min za laboratorní teploty. Poté byla přidána kyselina methansulfonová (0,3 ml) a směs byla míchána za laboratorní teploty 1 h. Směs byla zředěna ethylacetátem a vzniklý roztok byl promyt solankou a vodou a sušen MgSO₄. Po odpaření bylo získáno 3,7 g (85,6 %) nažloutlého odparku obsahujícího dle HPLC 96,1 % VIb, který byl bez dalšího čištění použit k syntéze lesinuradu (I).

Příklad 11**Ethyl 2-(5-brom-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetát (VIb)**

K suspenzi ethyl 2-(5-amino-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-acetátu (Vb; 3,7 g, 10 mmol), NaNO₂ (3,5 g, 50 mmol) a PEG-400 (1 g) v acetonitrilu (50 ml)

byl za chlazení v ledové lázni přidán pyridinium tribromid (4,8 g, 15 mmol) a směs byla míchána 10 min. Poté byla přidána kyselina methansulfonová (0,3 ml) a směs byla míchána za chlazení 1 h. Směs byla zředěna ethylacetátem a vzniklý roztok byl promyt solankou a vodou a sušen MgSO_4 . Po odpaření bylo získáno 3,5 g (81 %) nažloutlého odparku obsahujícího dle HPLC 95,1 % **Vib**, který byl bez dalšího čištění použit k syntéze lesinuradu (**I**).

Příklad 12

Isopropylamoniová sůl 2-(5-amino-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)octové kyseliny (I . i-PrNH₂)

K suspenzi ethyl 2-(5-brom-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-acetátu (**Vib**; 2,0 g, 4,4 mmol přepočteno na 100% čistou výchozí látku) získaného podle ~~P~~říkladu 10 o HPLC čistotě 96,1% v ethanolu (15 ml) byl přidán roztok NaOH (0,5 g) ve vodě (5 ml) a směs byla míchána za laboratorní teplotě bez přístupu světla 8 h. K hnědému roztoku byl přidán karborafin a po 2 hodinách míchání za laboratorní teploty byl nerozpustný podíl odsát přes křemelinu. Z filtrátu byl na vakuové odparce byl oddestilován ethanol, zbytek byl doplněn vodou na objem 10 ml a po okyselení 5% HCl za chlazení v ledové lázni byla směs míchána 30 minut. Nerozpustný podíl byl odsát, promyt vodou a vysušen. Po rozpuštění v 4-methyl-2-pentanonu (50 ml) byl k roztoku přidán isopropylamin (1 ml, 11,6 mmol) a směs byla míchána bez přístupu světla přes noc. Vyloučený produkt byl odsát, promyt 4-methyl-2-pentanonem (2 x 5 ml) a vakuově sušen. Bylo získáno 1,4 g (78,7 % přepočteno na 100% čistou výchozí látku) o HPLC čistotě 97,2%. Dvojnásobnou krystalizací z acetonu bylo získáno 1,1 g soli (ztráta krystalizací 22 %) o HPLC čistotě 99,6 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ (ppm): 0.88 (m, 2H), 1.11 (d, 6H), 1.14 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 8.01 (bs, 3H), 8.57 (d, 1H). ¹³C NMR (DMSO-D₆), δ (ppm): 7.2, 7.3, 13.0, 20.6, 42.6, 121.9, 122.8, 125.1, 126.8, 127.1, 127.2, 128.0, 128.8, 130.4, 133.5, 142.8, 155.8, 168.3.

Příklad 13

Isopropylamoniová sůl 2-(5-amino-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)octové kyseliny (I . i-PrNH₂)

Postupem popsaným v ~~P~~říkladu 12 při použití LiOH byl ethyl 2-(5-brom-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetát (**Vib**) získaný podle ~~P~~říkladu 11 převeden v 64 % výtěžku na isopropylamoniovou sůl o čistotě 99,8%.

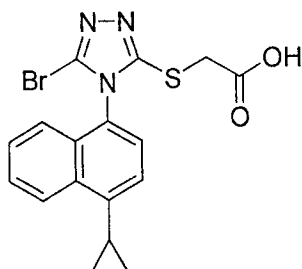
Příklad 14

2-(5-Amino-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)octová kyselina, lesinurad (I)

Suspenze isopropylamoniové soli 2-(5-amino-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)octové kyseliny (**I** . **i-PrNH₂**) v tetrahydrofuranu byla za chlazení okyselena 5% HCl na pH 2^{az'} a po zředění vodou a ochlazení byla směs míchána při 5 °C 4 h bez přístupu světla. Vyloučené bezbarvé krystaly byly odsáty a sušeny ve vakuu 10^{az'}12 Pa do konstantní hmotnosti.

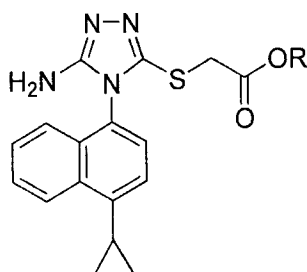
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby lesinuradu vzorce I,



(I)

vyznačující se tím, že zahrnuje reakci esteru obecného vzorce V,



(V)

kde R je rozvětvená nebo nerozvětvená C1-C10 alkylskupina,

s dusitanovým aniontem v přítomnosti vhodného zdroje bromu vybraného z

i) kvarterního amoniového bromidu obecného vzorce XV



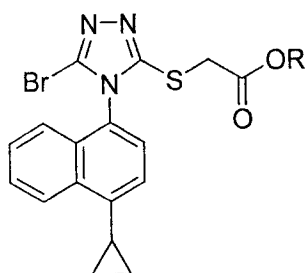
kde R¹, R², R³ a R⁴ mohou být nezávisle H, C1-C20 nerozvětvené nebo rozvětvené alkylskupiny, nesubstituované nebo substituované benzylskupiny, nebo nesubstituované nebo substituované arylkupiny, X = Br a kde n = 1 až 5, nebo

ii) kvarterního amoniového bromidu obecného vzorce XIV



kde X je Br a R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mohou být nezávisle C1-C20 nerozvětvené nebo rozvětvené alkylskupiny, nesubstituované nebo substituované benzylskupiny, nebo nesubstituované nebo substituované arylkupiny, s bromačným činidlem schopným tvořit *in situ* adukty s bromem vzorce **XV**,

přičemž reakce poskytuje příslušný bromester vzorce **VI**,



(VI)

kde R má stejný význam jako u aminoesterů vzorce **V**,

který je následně alkalickou hydrolýzou převeden na lesinurad vzorce **I**.

2. Způsob výroby podle nároku 1, vyznačující se tím, že intermediáty vzorců **V** a **VI** jsou methylester ($R = \text{Me}$), ethylester ($R = \text{Et}$), nebo *tert*-butyl ($R = t\text{-Bu}$).
3. Způsob výroby podle nároků 1 a 2, vyznačující se tím, že zdrojem dusitanového aniontu pro získání sloučeniny vzorce **VI** je alkalický dusitan, s výhodou dusitan sodný nebo dusitan draselný, s výhodou v přítomnosti příslušného crown etheru, například 15-crown-5, 18-crown-6, nebo polyethylenglykolu, s výhodou o molekulové hmotnosti v rozmezí 350 až 600, optimálně s molekulovou hmotností 400 (PEG-400).
4. Způsob výroby podle některého z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že zdrojem bromu je kvarterní amoniový bromid obecného vzorce **XV** vybraný ze skupiny tetrabutylamonium tribromid, benzyltrimethylamonium tribromid, fenyltrimethylamonium tribromid, pyridinium tribromid, tetrabutylamonium pentabromid a benzyltrimethylamonium pentabromid.

5. Způsob výroby podle některého z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že zdrojem bromu je kvarterní amoniový bromid obecného vzorce **XIV** v kombinaci s bromem nebo s *N*-bromsukcinimidem.
6. Způsob výroby podle některého z nároků 1 až 5, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě 0 °C až teplotě varu použitého rozpouštědla, s výhodou při teplotách 10 až 30 °C, nejvýhodněji za laboratorní teploty.
7. Způsob výroby podle kteréhokoliv z předchozích nároků, vyznačující se tím, že alkalická hydrolýza intermediátu vzorce **VI** na lesinurad vzorce **I** je prováděna účinkem alkalického hydroxidu, jako je LiOH, NaOH, KOH, nebo CsOH, s výhodou účinkem NaOH.
8. Způsob výroby podle kteréhokoliv z předchozích nároků, vyznačující se tím, že se surový lesinurad dále čistí převedením na vhodnou sůl s organickým aminem, s výhodou isopropylaminem, krystalizací této soli z vhodného rozpouštědla a následným převedením na lesinurad vzorce **I**.
9. Způsob výroby podle kteréhokoliv z předchozích nároků, vyznačující se tím, že reakce esteru obecného vzorce **V** probíhá v přítomnosti methansulfonové kyseliny.