

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

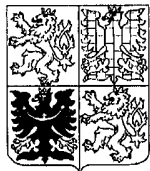
2000 - 1088

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 213/00

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.09.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.09.1997 25.03.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/060680 1998/9806419**

(33) Země priority: **US GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.09.2000**
(Věstník č. 9/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/19788**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/15503**

(71) Přihlašovatel:

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

(72) Původce:

Davies Ian W., Rahway, NJ, US;
Gerena Linda, Rahway, NJ, US;
Journet Michel, Rahway, NJ, US;
Larsen Robert D., Rahway, NJ, US;
Pye Philip J., Rahway, NJ, US;
Rossen Kai, Rahway, NJ, US;

(74) Zástupce:

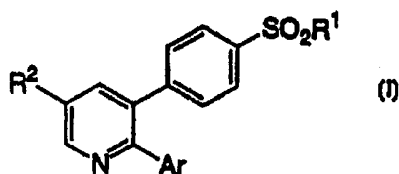
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby diarylpyridinových derivátů

(57) Anotace:

Způsob výroby 2-aryl-3-arylpyridinů založený na dvoustupňové konverzi Weinrebova amidu na ketosulfon ze snadno dostupných výchozích materiálů. Tímto způsobem je možno vyrábět sloučeniny použitelné při léčení onemocnění podmíněných cyklooxygenázou-2.



Způsob výroby diarylpyridinových derivátů

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká způsobu výroby určitých protizánětlivých sloučenin. Vynález se týká zvláště způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I popisovaných dále, které jsou silné inhibitory cyklooxygenázy-2.

Dosavadní stav techniky

Nesteroidní protizánětlivá léčiva vykonávají větší část svého protizánětlivého, analgetického a antipyretického účinku a inhibičních účinků na kontrakce dělohy indukované hormony a některé typy rakovinného růstu prostřednictvím inhibice prostaglandin G/H syntázy, známé také jako cyklooxygenáza. Až donedávna byla charakterizována pouze jediná forma cyklooxygenázy, totiž forma odpovídající cyklooxygenáze-1 nebo konstitutivnímu enzymu, tak jak byla původně objevena v bovinních semenných váčcích. Nedávno byl z kuřat, myší a lidí klonován, sekvenován a charakterizován gen pro druhou inducibilní formu cyklooxygenázy (cyklooxygenáza-2). Tento enzym se liší od cyklooxygenázy-1, která byla nyní také klonována, sekvenována a charakterizována z ovcí, myší a lidí. Druhá forma cyklooxygenázy, cyklooxygenáza-2, je rychle a snadno indukovatelná celou řadou látek, včetně mitogenů, endotoxinů, hormonů, cytokinů a růstových faktorů. Protože prostaglandiny mají jak fyziologické, tak i patologické úlohy, autoři vynálezu došli k závěru, že konstitutivní enzym, tedy cyklooxygenáza-1, je z větší části odpovědná za endogenní bazální uvolňování prostaglandinů, a proto je důležitá pro jejich fyziologické funkce jako je udržování gastrointestinální integrity a průtoku krve ledvinami. Autoři vynálezu došli naopak k závěru, že indukovatelná forma, tedy cyklooxygenáza-2, je odpovědná z větší

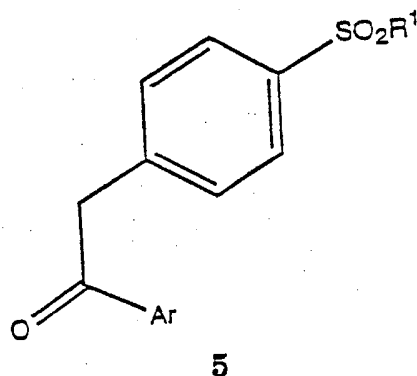
části za patologické účinky prostaglandinů v případech, kdy by mohla proběhnout rychlá indukce enzymu jako odezva na látky jako jsou látky vyvolávající záněty, hormony, růstové faktory a cytokiny. Selektivní inhibitor cyklooxygenázy-2 bude tedy mít podobné protizánětlivé, antipyretické a analgetické vlastnosti jako běžné nesteroidní protizánětlivé léčivo a navíc by inhiboval kontrakce dělohy indukované hormony a měl by potenciální protirakovinné účinky, avšak při zmenšené schopnosti indukovat některé vedlejší účinky založené na tomto mechanismu. Taková sloučenina by měla mít zvláště sníženou schopnost gastrointestinální toxicity, sníženou schopnost vyvolávat vedlejší účinky v ledvinách, snížený vliv na doby krvácení a možná i zmenšenou 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-arylpyridinů, viz také EP-a-0 548 559; R. P. Thummel a další, Journal of Organic Chemistry, díl 42, No. 16, 1977, str. 2742 - 2447; Chemical and Pharmaceutical Bulletin, díl 24, No. 1, 1976; DE 36 34 259 a; a EP-a-0 075 727.

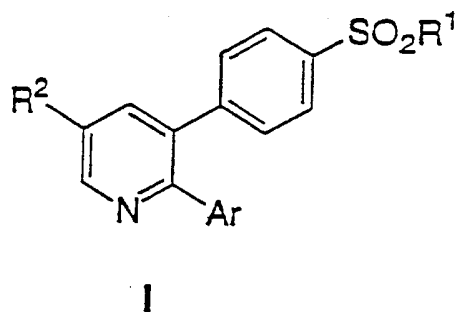
V dále popisovaném předkládaném vynálezu se popisuje výroba 2-aryl-3-arylpyridinů dvoustupňovou konverzí Weinrebova amidu na předposlední ketosulfon ze snadno dostupných výchozích materiálů, kterou je možno jednoduše provádět. Překvapivě je pohodlnější a účinnější než dosud popisovaný postup, při kterém byl 2-aryl-3-arylpyridin vytvářen sériovým postupným přidáváním arylových skupin na centrální pyridinový kruh. Navíc je způsob podle předkládaného vynálezu také překvapivě lepší v tom, že již nejsou nutná drahá paladiová činidla ani nepohodlný sled kroků navázání/odstranění ochranných skupin podle způsobů dosavadního stavu techniky.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká způsobu výroby meziproductů inhibitorů cyklooxygenázy-2, jako je sloučenina strukturního vzorce 5.



Sloučenina 5 je použitelná při výrobě silných inhibitorů cyklooxygenázy-2 strukturního vzorce 1, které jsou použitelné při léčení zánětu a jiných onemocnění podmíněných cyklooxygenázou-2



kde v uvedeném vzorci:

R^1 je zvoleno ze skupiny

- (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), přičemž substituenty jsou zvoleny ze skupiny

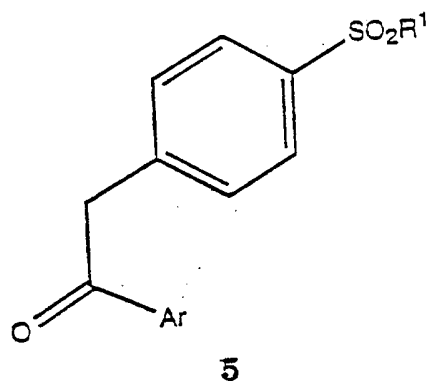
- (a) atom vodíku,
- (b) halogen,
- (c) C₁₋₄alkoxy,
- (d) C₁₋₄alkylthio,
- (e) CN,
- (f) C₁₋₄,
- (g) C₁₋₄fluoralkyl, a

R² je zvoleno ze skupiny

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

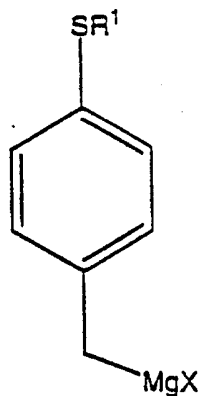
Podrobný popis vynálezu

V prvním provedení zahrnuje předkládaný vynález způsob výroby sloučeniny vzorce **5**, která je meziprodukt inhibitoru COX-2

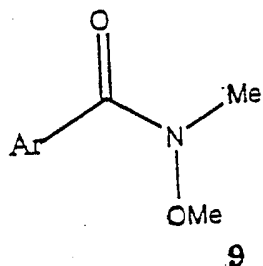


kde tento způsob zahrnuje následující kroky:

provede se reakce sloučeniny vzorce **13**



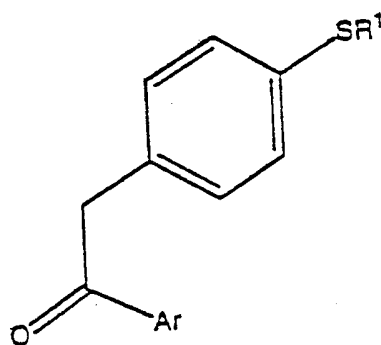
kde X znamená halogen ze skupiny chlor, brom a fluor, se
sloučeninou vzorce 9



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

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

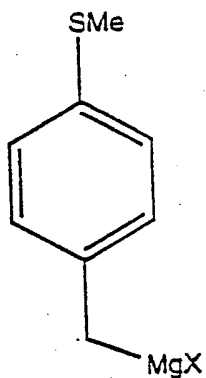
za získání sloučeniny vzorce 15



kde Ar je jak bylo popsáno výše,

provede se oxidace sloučeniny vzorce **15** použitím oxidačního činidla a popřípadě katalyzátoru a kyseliny za získání sloučeniny vzorce **5**.

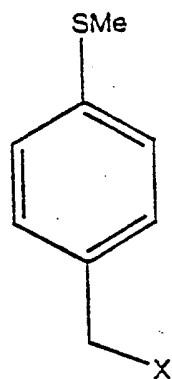
Ve druhém provedení zahrnuje vynález způsob výroby sloučeniny vzorce **13a**



13a

kde X znamená halogen ze skupiny chlor, brom a fluor, který zahrnuje následující kroky:

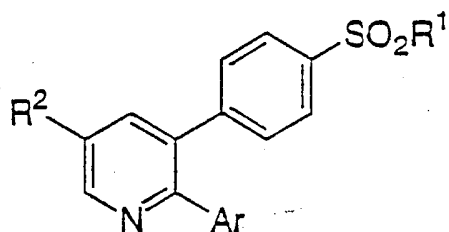
provede se reakce sloučeniny vzorce **12a**



12a

s hořčíkem v přítomnosti směsi rozpouštědlo/pomocné rozpouštědlo za získání sloučeniny vzorce **13a**.

Ve třetím provedení zahrnuje vynález způsob výroby sloučeniny vzorce I



I

kde:

R¹ je zvoleno ze skupiny

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

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

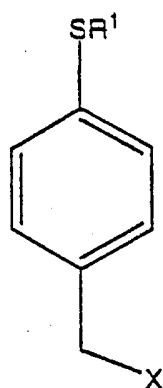
- (a) atom vodíku,
- (b) halogen,
- (c) C₁₋₄alkoxy,
- (d) C₁₋₄alkylthio,
- (e) CN,
- (f) C₁₋₄alkyl,
- (g) C₁₋₄fluoralkyl, a

R² je zvoleno ze skupiny

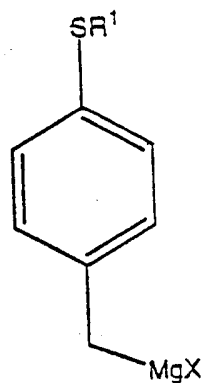
- (a) F, Cl, Br, I
- (b) CN,
- (c) azid;

který zahrnuje následující kroky:

provede se reakce sloučeniny vzorce 12

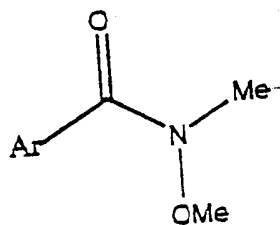
**12**

kde X znamená halogen ze skupiny jod, chlor, brom a fluor,
s hořčíkem v přítomnosti směsi rozpouštědlo/pomocné
rozpouštědlo za získání sloučeniny vzorce **13**

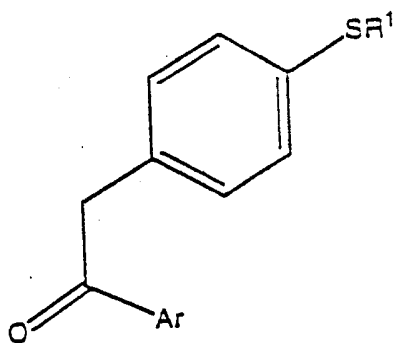
**13**

provede se reakce sloučeniny vzorce **13** se sloučeninou vzorce

9

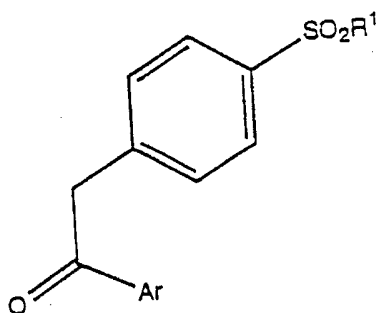
**9**

kde Ar je jak bylo popsáno výše,
za získání sloučeniny vzorce **15**

**15**

kde Ar je jak bylo popsáno výše,

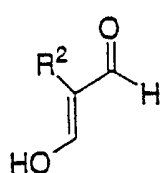
a oxidace sloučeniny vzorce **15** použitím oxidačního činidla a popřípadě katalyzátoru za kyselých podmínek za získání sloučeniny vzorce



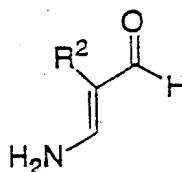
5

kde R¹ je jak bylo popsáno výše,

a kondenzace sloučeniny vzorce **A1** nebo **A2**



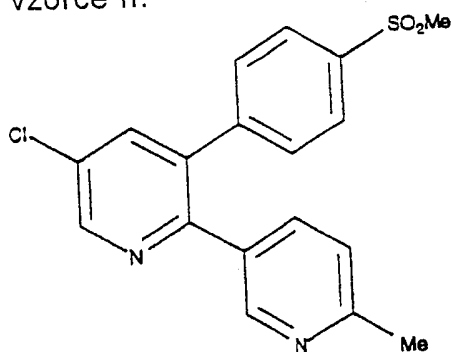
A1



A2

se sloučeninou **5** za kyselých podmínek, popřípadě v přítomnosti nereaktivního rozpouštědla a v přítomnosti amoniového činidla, za získání sloučeniny vzorce I.

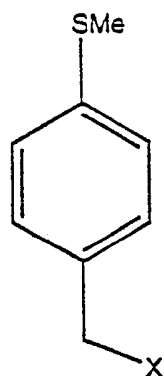
Ve čtvrtém provedení vynálezu tento způsob zahrnuje způsob výroby sloučeniny vzorce II:



II

který zahrnuje následující kroky:

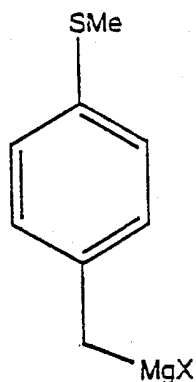
provede se reakce sloučeniny vzorce **12a**



12a

kde X znamená halogen ze skupiny jod, chlor, brom a fluor;

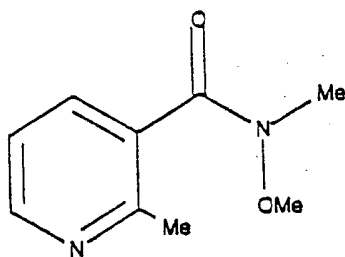
s hořčíkem v přítomnosti směsi rozpouštědlo/pomocné rozpouštědlo za získání sloučeniny vzorce **13a**



13a

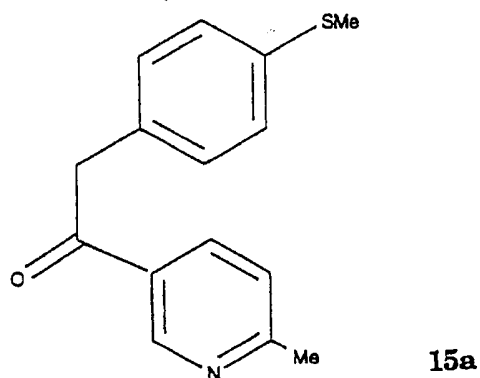
provede se reakce sloučeniny vzorce **13a** se sloučeninou vzorce

9a

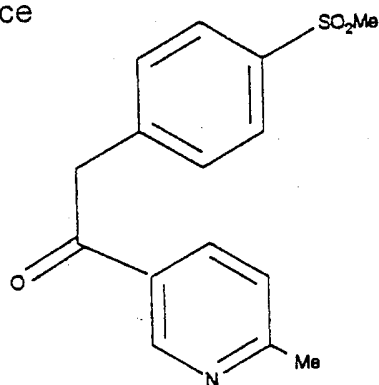


9a

za získání sloučeniny vzorce **15a**

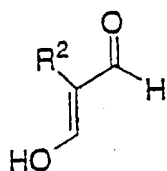


a provede se oxidace sloučeniny vzorce **15a** použitím oxidačního činidla a popřípadě katalyzátoru za kyselých podmínek za získání sloučeniny vzorce

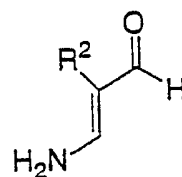


5a

provede se kondenzace sloučeniny vzorce **A1** nebo **A2**



A1



A2

kde R^2 je F, Cl, Br, I, CN nebo azid;

za kyselých podmínek a popřípadě v přítomnosti nereaktivního rozpouštědla a v přítomnosti amoniového činidla, se sloučeninou **5a**

za získání sloučeniny vzorce II.

Dalším provedením tohoto vynálezu je případ, kdy se použije sloučenina **A1**, kyselé podmínky spočívají v přidání kyseliny octové nebo propionové, nereaktivním rozpouštědlem je tetrahydrofuran, dioxan, C₁₋₆alkanol, chlorbenzen, dichlorbenzen, xylen nebo toluen a amoniovým činidlem je amoniak, octan amonný nebo propionát amonný.

Dalším provedením tohoto vynálezu je případ, kdy se použije sloučenina **A2**, kyselé podmínky spočívají v přidání kyseliny octové, kyseliny methansulfonové nebo kyseliny propionové nebo jejich směsi, s výhodou směsi kyseliny propionové a kyseliny methansulfonové, nereaktivním rozpouštědlem je tetrahydrofuran, dioxan, C₁₋₆alkanol, chlorbenzen, dichlorbenzen, xylen nebo toluen a amoniovým činidlem je amoniak, octan amonný, hydroxid amonný a propionát amonný, s výhodou hydroxid amonný.

Pro účely této přihlášky se reakce, pokud není uvedeno jinak, provádějí obecně v rozpouštědle jako je benzen, chlorbenzen, dichlorbenzen, toluen a xylen; etherových rozpouštědlech jako diethylether, di-n-butyl- a diisopentylethery, anisol, cyklické ethery jako je tetrahydropyran, 4-methyl-1,3-dioxan, dihydropyran, tetrahydrofurfuryl, methylether, ethylether, 2-ethoxytetrahydrofuran a tetrahydrofuran (THF); esterových rozpouštědlech včetně ethyl- a isopropylacetátu; rozpouštědlech na bázi halogenovaných uhlovodíků včetně mono- nebo dihalogen-C₁₋₄alkylu jako je dichlormethan; rozpouštědlech na bázi C₆₋₁₀ přímých, rozvětvených nebo cyklických uhlovodíků včetně hexanu; a rozpouštědlech s obsahem dusíku včetně N,N-dimethylacetamidu, N,N-dimethylformamidu (DMF), N-ethylpyrrolidinonu, N-methylpyrrolidinonu a acetonitrilu. Výhodnými rozpouštědly jsou alkohol, dichlormethan, THF a DMF.

Pro účely této přihlášky znamená X halogen ze skupiny jod, chlor, brom nebo fluor, s výhodou chlor a sloučenina **12** je komerčně dostupná.

Co se týče prvního provedení vynálezu, oxidační činidlo patří do skupiny peroxid vodíku, oxon, směs peroxid vodíku/kyselina octová apod., s výhodou oxon nebo peroxidvodíku, a katalyzátor je Na_2WO_4 . Jako kyselina se použije například kyselina octová, propionová nebo jiná karboxylová kyselina, kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová apod. pH se udržuje na hodnotě od přibližně 2 do přibližně 5, s výhodou přibližně 2 až 4. Reakce se s výhodou provádí použitím kyseliny jako je kyselina sírová.

Molární poměr sloučeniny **13** ke sloučenině **9** může být typicky v rozmezí od přibližně 1:1 do přibližně 2:1; s výhodou přibližně 1:5 až přibližně 1. Typicky se používá nadbytek sloučeniny **13** vzhledem ke sloučenině **9**. Molární poměr sloučeniny **15** k oxidačnímu činidlu může být typicky v rozmezí od přibližně 1:1 do přibližně 1:10. Molární poměr katalyzátoru ke sloučenině **15** může být typicky v rozmezí od přibližně 1:1 do přibližně 1:1000, s výhodou přibližně 1:100. Reakci je možno pohodlně provádět v rozmezí teplot od přibližně 0 do přibližně 100 °C; s výhodou od přibližně 50 do přibližně 60 °C, a reakce se ponechá probíhat až do té doby, kdy je v podstatě ukončena, tedy od 1 do 24 hod.

Pro účely této přihlášky bude ve druhém provedení vynálezu směs rozpouštědlo/pomocné rozpouštědlo zahrnovat směsi rozpouštědel jako toluen/tetrahydrofuran, tetrahydrofuran/diethylether, toluen/diethylether, tetrahydrofuran/methyl-t-butylether, toluen/methyl-t-butylether, toluen/dioxan, tetrahydrofuran/dioxan apod., s výhodou toluen/tetrahydrofuran.

Molární poměr sloučeniny **12** ke směsi rozpouštědlo/pomocné rozpouštědlo bude typicky od přibližně 1:20 do přibližně 1:1, s výhodou přibližně 1:3 až přibližně 1:1. Molární poměr rozpouštědla

k pomocnému rozpouštědlu bude typicky v rozmezí od přibližně 0,5:4 do přibližně 1:1, s výhodou přibližně 1:2 až přibližně 1:1. Molární poměr sloučeniny **12** k hořčíku bude typicky v rozmezí od přibližně 1:2 do přibližně 1:1. Obecně se sloučenina **12** míchá s požadovaným množstvím pomocného rozpouštědla a přidává se k rozpouštědlu obsahujícímu hořčík a reakce se vhodně provádí v rozmezí teplot od přibližně 0 do přibližně 40 °C; s výhodou přibližně 10 až přibližně 35 °C. Reakce se ponechá probíhat do té doby, než je v podstatě ukončena po dobu 1 až 5 hod; typicky 1 až 2 hod.

Co se týče třetího provedení vynálezu, jak bude odborníkům v oboru zřejmé, v obecném případě poskytnou kyselé podmínky samotná reakční činidla. Proto není nutno používat mimo reakční složky ještě kyselinu. V rámci vynálezu je však rovněž přidání kyseliny, jako je kyselina octová nebo propionová nebo jiná karboxylová kyselina nebo směsi kyselin jako je směs kyseliny propionové a kyseliny methansulfonové.

Pro účely této přihlášky patří mezi nereaktivní rozpouštědla tetrahydrofuran, dioxan, C₁₋₆alkanol, chlorbenzen, dichlorbenzen, xylén a toluen.

Pro účely této přihlášky má amoniové činidlo zahrnovat amoniak, amonné soli jako je octan amonný a propionát amonný a vodný amoniak, jako je hydroxid amonný. Do termínu amoniové činidlo patří rovněž směs různých amoniových činidel.

Molární poměr sloučeniny **A1** nebo **A2** ke sloučenině **5** může být typicky v rozmezí od přibližně 3:1 do přibližně 1:2; s výhodou přibližně 1:1 až přibližně 1,5. Typicky se používá nadbytek sloučeniny **A1**. Molární poměr sloučeniny **A1** nebo **A2** k amoniovému činidlu může být typicky od přibližně 1:1 do přibližně 1:10. Reakční krok se může pohodlně provádět v rozmezí teplot od přibližně 40 do přibližně 180 °C; s výhodou přibližně 80 až přibližně 140 °C a reakce se

ponechá probíhat až do té doby, kdy je v podstatě ukončena, tedy přibližně 2 až přibližně 18 hod; typicky přibližně 6 až přibližně 12 hod.

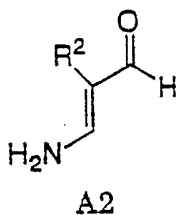
Co se týče třetího provedení vynálezu, skupina R^2 je s výhodou halogen, výhodněji F, Br, nebo Cl, nejvýhodněji Cl.

Vzhledem ke všem provedením vynálezu platí, že výhodnou podskupinou sloučenin vzorce I je skupina sloučenin, ve kterých Ar znamená mono- nebo disubstituovaný pyridinyl. V této podskupině jsou zvláště výhodné 3-pyridinylové izomery.

Opět vzhledem ke všem provedením vynálezu platí, že další výhodnou podskupinou sloučenin vzorce I, je skupina sloučenin, ve kterých R^1 je CH_3 nebo NH_2 . Obecně je skupina CH_3 výhodnější pro specifitu COX-2 a skupina NH_2 je výhodnější z hlediska dosažené účinnosti.

Opět vzhledem ke všem provedením vynálezu platí, že další výhodnou podskupinou sloučenin vzorce I, je skupina sloučenin, ve kterých je skupina Ar nesubstituovan nebo substituovan skupinou CH_3 .

V pátém provedení vynálezu se popisují sloučeniny vzorce **A2**:



kde R^2 je:

- (a) halogen
- (b) CN,
- (c) azid
- (d) C_{2-6} alkyl popřípadě substituovaný 1 až 3 skupinami C_{1-6} alkyl, hydroxy, halogen, karbonyl, CO_2 , NO_2 , OC_{1-6} alkyl; SC_{1-6} alkyl, $N(C_{1-6}alkyl)_2$

(e) C_{5-10} aryl nebo heteroaryl popřípadě substituovaný 1 až 3 skupinami C_{1-6} alkyl, hydroxy, halogen, karbonyl, CO_2 , NO_2 , OC_{1-6} alkyl; SC_{1-6} alkyl, $N(C_{1-6}alkyl)_2$.

Výhodná sloučenina se získá, jestliže se jako skupina R^2 použije halogen, alkyl, fenyl nebo substituovaný fenyl. Výhodnější sloučeniny jsou látky, ve kterých R^2 je fluor, brom, jod, chlor, ethyl, isopropyl, fenyl, trifluorfenyl.

Jak se zde užívá, "alkyl" má znamenat rozvětvené, cyklické a přímé nasycené alifatické uhlovodíkové skupiny s uvedeným počtem atomů uhlíku. Příklady cykloalkylových skupin jsou cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl apod.

Jak se zde používá, skupina "aryl" má znamenat skupiny arylu a heteroarylu, jak substituované tak i nesubstituované, které jsou definovány jako karbazolyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, isothiazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyridyl, pyrimidyl, purinyl nebo chinoliny stejně jako aromatické kruhy, například fenyl, substituovaný fenyl a podobné skupiny, stejně jako kruhy, které jsou fuzovány, například naftyl apod. Substituenty mohou být 1 až 3 skupiny C_{1-6} alkyl, hydroxy, halogen, karbonyl, CO_2 , NO_2 , OC_{1-6} alkyl; SC_{1-6} alkyl, $N(C_{1-6}alkyl)_2$ apod.

Jak se zde užívá, "halogen" má znamenat chlor, fluor, brom a jod.

Sloučenina vzorce I je použitelná pro zmírňování bolesti, horečky a zánětu u řady stavů včetně revmatické horečky, příznaků spojených s chřipkou nebo jinými virovými infekcemi, nachlazení, bolesti v kříži a bolesti krku, bolestivé menstruace, bolesti hlavy, bolesti zubů, podvrtnutí a vymknutí, bolesti svalů, neuralgie, synovitidy, artritidy včetně revmatoidní artritidy, degenerativních onemocnění kloubů (osteoartritidy), dny a ankylózní spondylitidy, bursitidy, popálenin, poranění a bolesti po chirurgických a zubařských zákrocích. Navíc může taková sloučenina inhibovat buněčné

neoplastické transformace a metastatický růst tumorů a proto může být použita při léčení rakoviny. Sloučeniny vzorce I mohou také být použitelné pro léčení demence včetně presenilní a senilní demence a zvláště demence spojené s Alzheimerovou chorobou (tj. Alzheimerova demence).

V důsledku vysoké inhibiční aktivity na cyklooxygenázu-2 (COX-2) a/nebo selektivity vůči cyklooxygenáze-2 vzhledem k cyklooxygenáze-1 (COX-1) jak bylo uvedeno výše se sloučeniny vzorce I ukázaly použitelné jako alternativa k běžným nesteroidním protizánětlivým léčivům (NSAID), zvláště v případech, kde mohou být nesteroidní protizánětlivá léčiva kontraindikována, jak je tomu u pacientů s peptickými vředy, gastritidou, místní gastritidou, ulcerativní kolitidou, divertikulitidou nebo s recidivujícími poškozeními gastrointestinálního traktu; u krvácení v gastrointestinálním traktu, poruch koagulace včetně anémie, jako je hypoprotrombinemie, hemofilie nebo jiné potíže s krvácivostí (včetně obtíží spojených se sníženou nebo nesprávnou funkcí destiček); u onemocnění ledvin (například nesprávné funkce ledvin); u pacientů před chirurgickým zákrokem nebo u pacientů, kteří užívají antikoagulanty; a u pacientů vnímavých k astmatu indukovanému NSAID.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou inhibitory cyklooxygenázy-2 a proto jsou použitelné při léčení onemocnění podmíněných cyklooxygenázou-2 uvedených výše. Tato aktivita je ukázána na jejich schopnosti selektivně inhibovat cyklooxygenázu-2 vzhledem k cyklooxygenáze-1. V jednom testu může být tedy schopnost sloučenin podle předkládaného vynálezu léčit onemocnění podmíněná cyklooxygenázou ukázána měřením množství prostaglainu E_2 (PGE_2) syntetizovaného v přítomnosti kyseliny arachidonové, cyklooxygenázy-1 nebo cyklooxygenázy-2 a sloučeniny vzorce I. Hodnoty IC_{50} znamenají koncentrace inhibitoru nutné pro navrácení syntézy PGE_2 na 50 % syntézy získané při porovnání s kontrolou bez přítomnosti inhibitoru. Autoři vynálezu zjistili, že sloučeniny podle

příkladů jsou při inhibici COX-2 více než stokrát účinnější než při inhibici COX-1. Všechny sloučeniny mají navíc hodnoty IC_{50} pro COX-2 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 jakýchkoliv z výše uvedených onemocnění podmíněných cyklooxygenázou mohou být sloučeniny i podávány orálně, místně, parenterálně, ve formě inhalačního spreje nebo rektálně v jednotkových dávkovacích formách, které obsahují běžné netoxické farmaceuticky přijatelné nosiče, pomocné látky a vehikula. Termín parenterální, jak se zde používá, zahrnuje subkutánní injekce, intravenózní, intramuskulární, intrasternální injekce nebo infuze. Navíc k možnosti léčení teplokrevných živočichů jako jsou myši, krysy, koně, ovce, psi, kočky apod. jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu účinné i při léčení lidí.

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

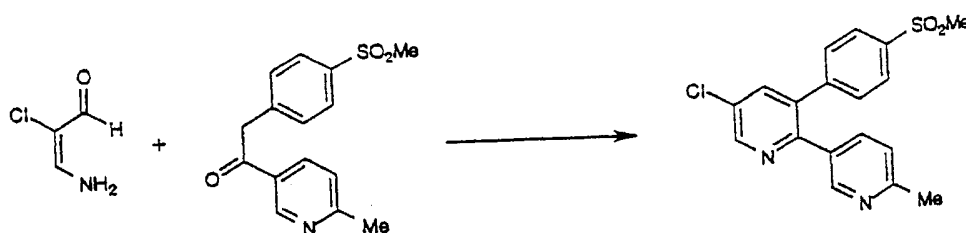
(i) všechny operace byly prováděny při pokojové teplotě nebo teplotě okolí, tj. při teplotě v rozmezí 18 - 25 °C; odpařování rozpouštědel bylo prováděno na rotační odparce za sníženého tlaku (600 - 4000 Pa: 4,5 - 30 mm Hg) s teplotou lázně do 60 °C; průběh reakcí byl sledován chromatografií na tenké vrstvě (TLC) nebo vysokotlakou kapalinovou chromatografií (HPLC) a doby reakce se uvádějí pouze pro ilustraci; teploty tání jsou nekorigované a „d“ označuje rozklad; uváděné teploty tání jsou hodnoty získané pro materiály vyrobené podle popisu; u některých materiálů může vést polymorfie k izolaci látek s rozdílnými teplotami tání; struktura a čistota všech konečných produktů byla ověřována alespoň jednou z následujících technik: TLC, hmotnostní spektrometrie, nukleární magnetická rezonanční spektrometrie (NMR) nebo mikroanalytickými údaji; výtěžky se uvádějí pouze pro ilustraci; pokud se uvádějí hodnoty NMR, jsou ve formě hodnot delta (d) pro hlavní diagnostické protony

a uvádějí se v dílech na milion (ppm) vzhledem k tetramethylsilanu (TMS) jako vnitřnímu standardu, přičemž stanovení se provádí při 300 MHz nebo 400 MHz s použitím uvedeného rozpouštědla; používají se následující běžné zkratky pro tvar signálu: s. singlet; d. dublet; t. triplet; m. multiplet; br. široký; atd.: navíc "Ar" označuje aromatický signál; chemické symboly mají své obvyklé významy.

Bylo použito následujících zkratek:

Zkratky alkylových skupin

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

Příklady provedení vynálezu**Příklad 1****5-chlor-3(methylsulfonyl)fenyl-2-(3-pyridyl)-pyridin; sloučenina 1**

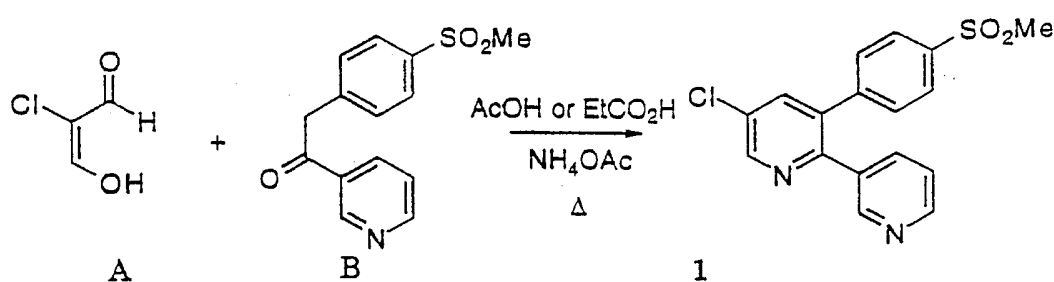
3-amino-2-chlorakrolein	140 g (1,31 mol)
Ketosulfon	136 g (4,69 mol)
Kyselina methansulfonová	99,2 g (10,3 mol)
Kyselina n-propionová	690 ml (92,5 mol)
Hydroxid amonný (14,8M)	600 ml (88,8 mol)
Toluen	1,35 l

Směs kyseliny n-propionové (400 ml), 3-amino-2chlorakroleinu (140 g, 1,31 mol), ketosulfonu (136 g, 0,469 mol), toluenu (1,35 l), kyseliny propionové (690 ml, 92,5 mol), kyseliny methansulfonové (67 ml, 10,3 mol) byla zahřívána pod zpětným chladičem (114 °C) 12 hod s azeotropním odstraňováním vody. Reakční roztok byl ochlazen na pokojovou teplotu a zředěn isopropylacetátem (1 l). Byla přidána voda (1 l) a vodná fáze byla neutralizována koncentrovaným roztokem hydroxidu amonného (600 ml). Organická vrstva byla promyta směsí 1:1 roztok soli/voda (2 x 1 l) a vodou (1 l). Spojené vodné vrstvy byly extrahovány isopropylacetátem (900 ml). Spojené organické vrstvy byly smíchány s materiálem Darco G60 a potom zakoncentrovány. Rekrystalizace ze směsi isopropylacetát/hexany

poskytla bezbarvou pevnou látku (123,1 g, 65 %), teplota tání 135 °C (DSC).

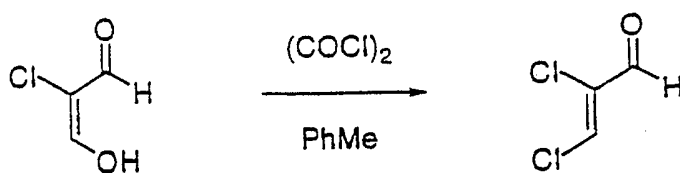
Příklad 1A

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



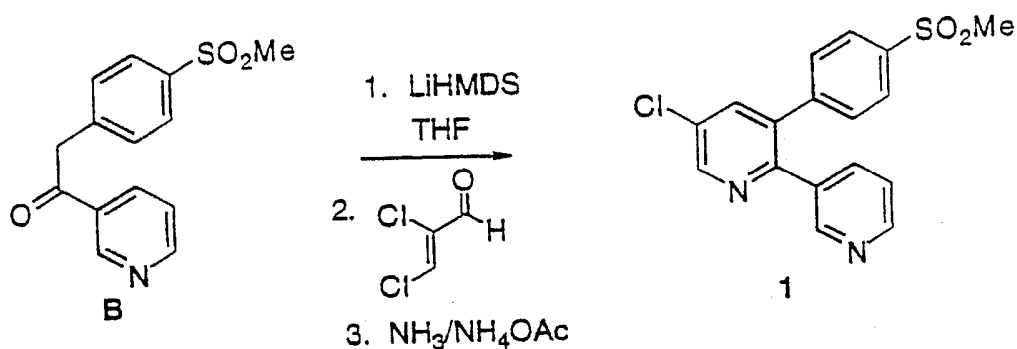
2-chlormalondialdehyd	4,8 g (0,045 mol)
Keton B	5,0 g (0,018 mol)
Kyselina propionová	30 ml
Octan amonný	8,4 g (0,11 mol)

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 uhličitánem sodným, byla přidána voda a produkt byl extrahován do dichlormethanu (2 x 150 ml). Organické vrstvy byly čištěny na uhlí (Dowex), sušeny (MgSO₄) a rozpouštědlo bylo odstraněno za získání sloučeniny **1** jako bělavé pevné látky (3,4 g, 55 % výtěžek).



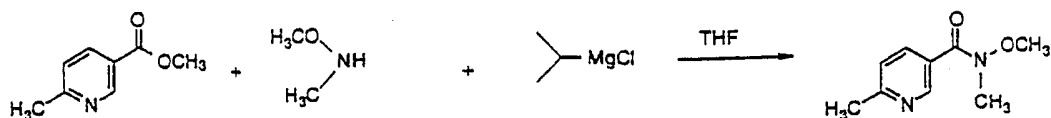
2-chormalondialdehyd	220 mg (2,1 mmol)
Oxalylchlorid	180 ml (2,1 mmol)
Toluen	3 ml
N,N-dimethylformamid	20ml

N,N-dimethylformamid byl přidán ke kaši 2-chlormalondialdehydu (220 mg) v toluenu. Byl přidán oxalylchlorid a reakční směs byla míchána, až do úplného rozpuštění.



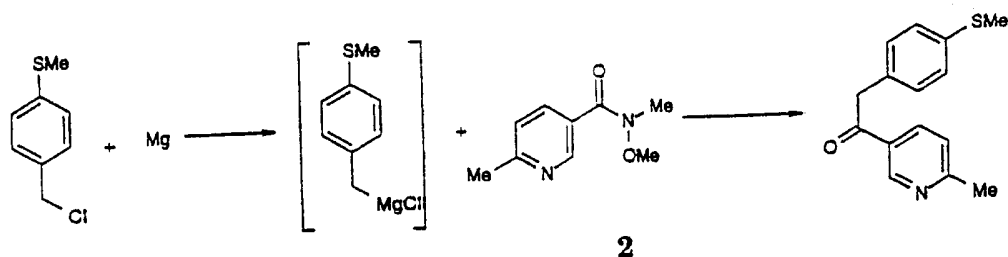
Keton B	500 mg (1,8 mmol)
Lithium bis(trimethylsilyl)amid (1M v THF)	1,8 ml (1,8 mmol)
Tetrahydrofuran	15 ml
2,3-dichlorakrolein v toluenu	2,1 mmol ve 3 ml toluenu
Octan amonný	1,0 g

Lithium bis(trimethylsilyl)amid (1,8 ml; 1M v THF) byl po kapkách přidáván ke ketonu **B** (500 mg) v THF (15 ml) při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs byla zahřívána na pokojovou teplotu 1 hod pro vytvoření enolátu lithného vzorce **B** (viz obecný vzorec **B1**) před opětným ochlazením na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Byl přidán roztok 2,3-dichlorakroleinu a směs byla ponechána ohřát na pokojovou teplotu. Po 1 hod byl roztokem probubláván amoniak a po 30 min byl přidán octan amonný (1 g). Reakční směs byla zahřívána na $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 hod a vlita do vodného hydroxidu sodného (2 M; 100 ml). Produkt byl extrahován dichlormethanem (2 x 150 ml), sušen (MgSO_4) a rozpouštědlo bylo odstraněno za získání sloučeniny vzorce **1** (500 mg; 80 %).

Příklad 2Příprava Weinrebova amidu

Methyl 6-methylnikotinát	21,56 g (0,143 mol)
N,O-dimethylhydroxylamin	13,9 g (0,229 mol)
Tetrahydrofuran	150 ml
Isopropylmagnesiumchlorid (2,0M v THF)	110 ml (0,220 mol)
Toluen	180 ml

Roztok methyl 6-methylnikotinátu (21,56 g) a N,O-dimethylhydroxylaminu (13,9 g) v THF (150 ml) byl ochlazen na $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. V průběhu 2,5 hod byl přidán isopropylmagnesiumchlorid (110 ml). Reakční směs byla vlita do vodné kyseliny octové (10 obj. %, 126 ml) při $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ke směsi byl přidán toluen (60 ml) a potom byly vrstvy odděleny. Vodná vrstva byla extrahována toluenem (2 x 60 ml) a rozpouštědlo bylo odstraněno. Pevné nečistoty byly odstraněny filtrací a filtrát byl zakoncentrován za získání Weinrebova amidu jako světle oranžového oleje (24,2 g, 94,3 %).

Příklad 3Grinardova reakce

4-thiomethylbenzylchlorid	566 g (3,28 mol)
Hořčík	191g (7,86 mol)
Toluen	9 l
Tetrahydrofuran	0,545 l
Weinrebův amid 2	300 g (1,66 mol)

Směs hořčíku (191 g, 7,86 mol) toluenu (4 l), 4-thiomethylbenzylchloridu (566 g, 3,28 mol) a tetrahydrofuranu (0,545 l, 6,73 mol) byla do reakční nádoby přiváděna 3 až 4 hod. Do další baňky byl vložen Weinrebův amid (300 g, 1,66 mol) a toluen (1,7 l) a směs byla ochlazená na -20 °C. Do směsi byl přidáván v průběhu 30 min roztok Grignardova činidla připravený výše a směs byla ponechána stát 1 hod. Reakce byla ukončena přidáním 50% vodné kyseliny octové (0,5 l). Byly přidány toluen (1 l) a voda (1 l) a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována toluenem (2 x 2 l). Spojené organické extrakty byly extrahovány zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1 x 2 l). K vodné vrstvě byl přidán ethylacetát a pH bylo upraveno amoniakem (0,6 l). Fáze byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (2 x 1,25 l). Spojené extrakty byly zakoncentrovány na rotační odparce za poskytnutí světle žluté pevné látky (326,5 g, 76 %).

Příklad 4

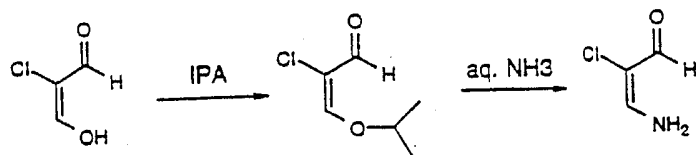
Oxidace



Ketosulfid	270 g (1,05 mol)
Methanol	2,70 l
Wolframan sodný	6,0 g (0,02 mol)
Voda	5,20 l
Kyselina sírová (2N)	0,02 l
Peroxid vodíku (30%)	380 ml (3,0 mol)

Směs ketosulfidu (270 g, 1,05 mol), kyseliny sírové (2N) (20 ml) a methanolu (2,70 l) byla zahřáta na 55 °C. Byl přidán vodný roztok wolframanu sodného (6,0 g, 0,02 mol) a potom byl v průběhu 1 hod přidáván peroxid vodíku (380 ml). Byla přidána voda (3 l) a směs byla ochlazená na pokojovou teplotu a potom zfiltrována. Pevné látky byly promyty vodou (2 l) a sušeny ve vakuu proudem dusíku za získání ketosulfonu **8** (250,2 g, 82,5 %) jako bezbarvé pevné látky.

Příklad 5



Chlormalonaldehyd	400 g (3,76 mol)
Vodný amoniak (30%, 14,8 N)	370 ml (5,48 mol)
Isopropylalkohol	6,4 l

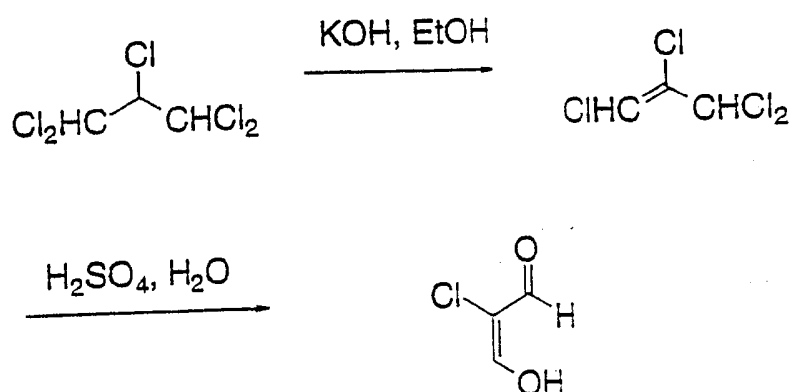
Do baňky byl vložen chlormalonaldehyd (400 g, 3,76 mol) a isopropylalkohol (400 ml). Roztok byl zakoncentrován za sníženého tlaku za kontinuálního pomalého přidávání isopropylalkoholu (4,0 l celkem). Získaná tmavohnědá kapalina byla zředěna isopropylalkoholem (400 ml). Směs byla přidána k chladnému (5 °C) roztoku 30% vodného amoniaku (370 ml) v isopropylalkoholu (2 l).

Směs byla ponechána zrát 3 hod a produkt byl oddělen filtrací (373 g, 93%).

Příklad 5A

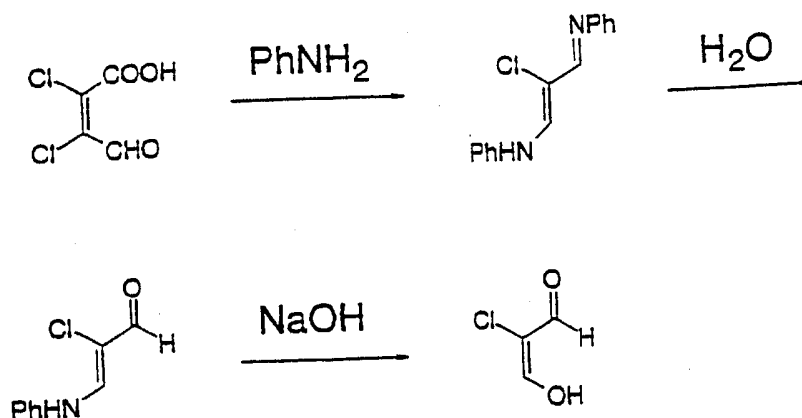
Způsoby použitelné pro výrobu chlormalondialdehydu.

Výroba z 1,1,2,3,3-pentachlorpropanu



Podrobný popis je uveden 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 a Bauer.

Výroba z kyseliny mukochlorové



Dále se popisuje mírná obměna původního postupu podle Dieckmanna (*Ber. Deut. Chem. Ges.*, **1904**, 37, 4638).

Kyselina mukochlorová	50,0 g (0,30 mol)
Anilin	54 ml (0,60 mol)
Voda	1000 ml

K roztoku anilinu ve vodě při 85 °C v důkladně míchané 2 l baňce byla přidána po malých částech kyselina mukochlorová v průběhu 30 min. Při přidávání kyseliny mukochlorové se vytváří žluté zbarvení, které se rychle rozptýlí. Reakční směs zůstala heterogenní a filtrace alikvotu po 30 min zahřívání ukázala ukončení reakce.

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 H₂O. Produkt byl sušen v proudu N₂ za poskytnutí 57 g (100 % výtěžek) 3-anilido-2-chlorakroleinu jako šedé pevné látky. ¹³C NMR (D₆DMSO v ppm): 108, 117, 124, 129, 140, 147, 182.

3-anilido-2-chlorakrolein	57 g (0,30 mol)
Roztok 5N 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 promytí organickým rozpouštědlem odstranilo většinu tmavého zbarvení z roztoku a druhý promývací roztok byl pouze mírně zbarvený.

Při ochlazení vodné fáze se vytvořila krystalická sraženina. Tento produkt byla sodná sůl 3-chlormalondialdehydu.

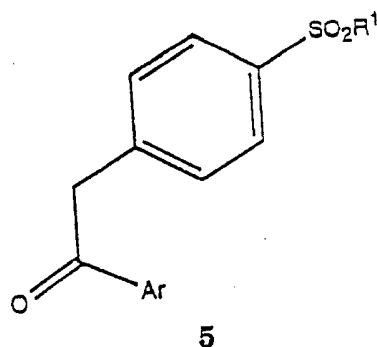
Vodná fáze byla okyselena přidáním 60 ml 37% roztoku HCl. Vodná fáze byla extrahována (MTBE/THF 50/50, 400 ml celkem)

zfiltrována a promyta vodou. Světlehnědá pevná látka byla sušena v proudu N_2 za poskytnutí 84 g světlehnědé pevné látky (54 % výtěžek).

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby sloučenin vzorce 5



kde:

R^1 je zvoleno ze skupiny

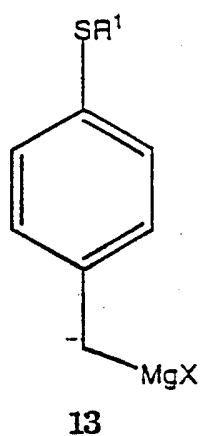
- (a) CH_3 ,
- (b) NH_2 ,
- (c) $NHC(O)CF_3$,
- (d) $NHCH_3$; a

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

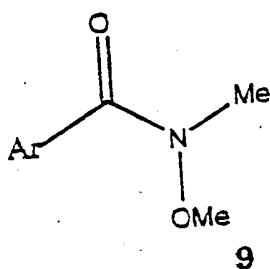
- (a) atom vodíku,
- (b) halogen,
- (c) C_{1-4} alkoxy,
- (d) C_{1-4} alkylthio,
- (e) CN ,
- (f) C_{1-4} ,
- (g) C_{1-4} fluoralkyl,

v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e z a h r n u j e n á s l e d u j í c í kroky:

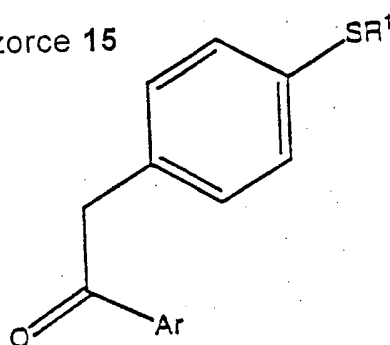
provede se reakce sloučeniny vzorce 13



kde X znamená halogen ze skupiny jod, chlor, brom a fluor, se sloučeninou vzorce 9



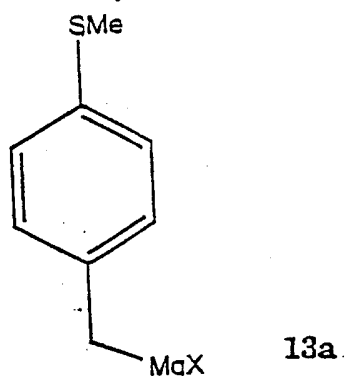
za získání sloučeniny vzorce 15



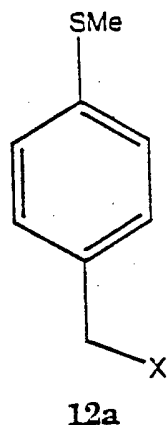
a provede se oxidace sloučeniny vzorce 15 použitím oxidačního činidla a popřípadě katalyzátoru a kyseliny za získání sloučeniny vzorce 5.

2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že oxidační činidlo se volí ze skupiny peroxid vodíku, oxon a směs peroxid vodíku/kyselina octová a kyselina se volí ze skupiny kyselina octová, kyselina propionová, kyselina methansulfonová nebo kyselina sírová.
3. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že jako katalyzátor se použije Na_2WO_4 .
4. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že jako oxidační činidlo se použije oxon nebo peroxid vodíku a jako kyselina se použije kyselina sírová.
5. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že skupina Ar je mono-, di- nebo trisubstituovaný 3-pyridinyl.
6. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že skupina R^1 je CH_3 nebo NH_2 .
7. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že skupina Ar je mono-, di- nebo trisubstituovaný 3-pyridinyl a substituenty jsou zvoleny ze skupiny
 - (a) atom vodíku,
 - (b) halogen,
 - (c) C_{1-3} alkoxy,
 - (d) C_{1-3} alkylthio,
 - (e) C_{1-3} alkyl,
 - (f) CF_3 , a
 - (g) CN.

8. Způsob výroby sloučeniny vzorce **13a**



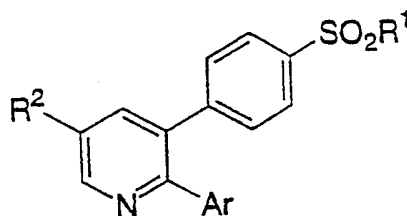
kde X znamená halogen ze skupiny jod, chlor, brom a fluor, vyznačující se tím, že se provede reakce sloučeniny vzorce **12a**



s hořčíkem v přítomnosti směsi rozpouštědlo/pomocné rozpouštědlo za získání sloučeniny vzorce **13a**.

9. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že X je chlorid.
10. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že směs rozpouštědlo/pomocné rozpouštědlo se volí ze skupiny toluen/tetrahydrofuran, tetrahydrofuran/diethylether, toluen/diethylether, tetrahydrofuran/methyl-t-butylether, toluen/methyl-t-butylether, toluen/dioxan a tetrahydrofuran/dioxan.

11. Způsob podle nároku 10, vyznačující se tím, že jako směs rozpouštědlo/pomocné rozpouštědlo se použije toluen/tetrahydrofuran.
12. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že se použije molární poměr rozpouštědla k pomocnému rozpouštědlu od přibližně 0,5 : 4 do přibližně 1 : 1.
13. Způsob podle nároku 12, vyznačující se tím, že se použije molární poměr rozpouštědla k pomocnému rozpouštědlu od přibližně 1 : 2 do přibližně 1 : 1.
14. Způsob výroby sloučeniny vzorce I



I

kde:

R¹ je zvoleno ze skupiny

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

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

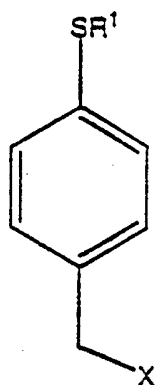
- (a) atom vodíku,
- (b) halogen,
- (c) C₁₋₄alkoxy,
- (d) C₁₋₄alkylthio,
- (e) CN,
- (f) C₁₋₄alkyl,
- (g) C₁₋₄fluoralkyl, a

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:

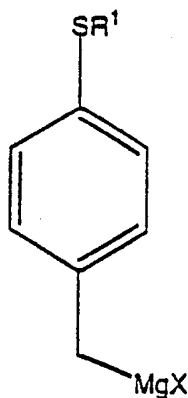
provede se reakce sloučeniny vzorce 12



12

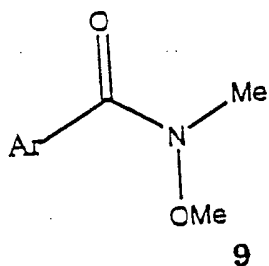
kde X znamená halogen ze skupiny jod, chlor, brom a fluor;

s hořčíkem v přítomnosti směsi rozpouštědlo/pomocné rozpouštědlo za získání sloučeniny vzorce 13

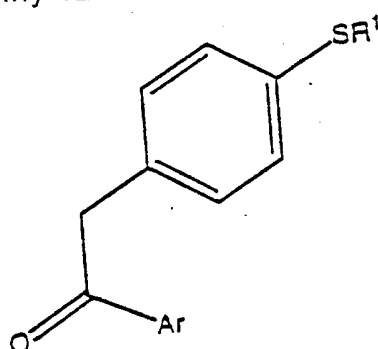


13

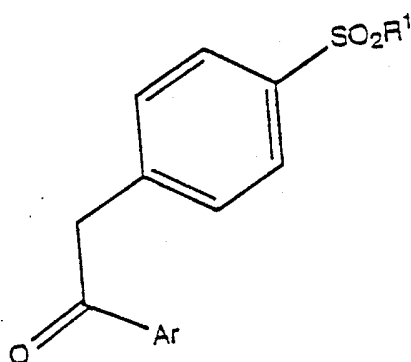
provede se reakce sloučeniny vzorce 13 se sloučeninou vzorce 9



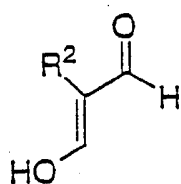
za získání sloučeniny vzorce 15



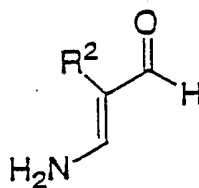
a oxidace sloučeniny vzorce 15 použitím oxidačního činidla a popřípadě katalyzátoru za kyselých podmínek za získání sloučeniny vzorce



a kondenzace sloučeniny vzorce A1 nebo A2



A1



A2

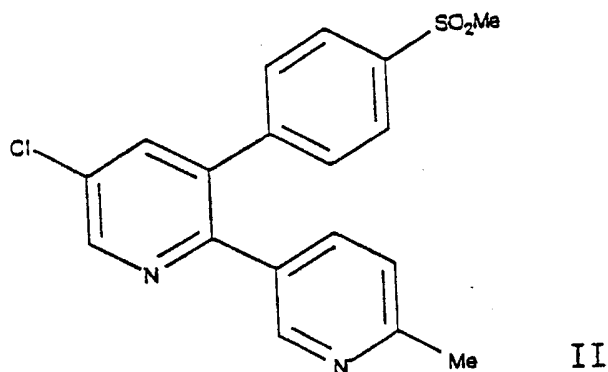
se sloučeninou **5** za kyselých podmínek, popřípadě v přítomnosti nereaktivního rozpouštědla a v přítomnosti amoniového činidla, za získání sloučeniny vzorce I.

15. Způsob podle nároku 14, vyznačující se tím, že jako oxidační činidlo se použije sloučenina ze skupiny peroxid vodíku, oxon a směs peroxid vodíku/kyselina octová a jako kyselina se použije kyselina octová, kyselina propionová, kyselina methansulfonová nebo kyselina sírová.
16. Způsob podle nároku 14, vyznačující se tím, že jako katalyzátor se použije Na_2WO_4 .
17. Způsob podle nároku 15, vyznačující se tím, že jako oxidační činidlo se použije oxon nebo peroxid vodíku a jako kyselina se použije kyselina sírová.
18. Způsob podle nároku 14, vyznačující se tím, že skupina Ar je mono-, di- nebo trisubstituovaný 3-pyridinyl.
19. Způsob podle nároku 14, vyznačující se tím, že skupina R^1 je skupina CH_3 nebo NH_2 a skupina R^2 je F, Br nebo Cl.

20. Způsob podle nároku 14, vyznačující se tím, že skupina Ar je mono-, di- nebo trisubstituovaný 3-pyridinyl a substituenty jsou zvoleny ze skupiny
- (a) atom vodíku,
 - (b) halogen,
 - (c) C₁₋₃alkoxy,
 - (d) C₁₋₃alkylthio,
 - (e) C₁₋₃alkyl,
 - (f) CF₃, a
 - (g) CN.
21. Způsob podle nároku 14, vyznačující se tím, že X je chlorid.
22. Způsob podle nároku 14, vyznačující se tím, že směs rozpouštědlo/pomocné rozpouštědlo se volí ze skupiny toluen/tetrahydrofuran, tetrahydrofuran/diethylether, toluen/diethylether, tetrahydrofuran/methyl-t-butylether, toluen/methyl-t-butylether, toluen/dioxan a tetrahydrofuran/dioxan.
23. Způsob podle nároku 22, vyznačující se tím, že jako směs rozpouštědlo/pomocné rozpouštědlo se použije toluen/tetrahydrofuran.
24. Způsob podle nároku 14, vyznačující se tím, že molární poměr rozpouštědla k pomocnému rozpouštědlu je od přibližně 0,5 : 4 do přibližně 1 : 1.

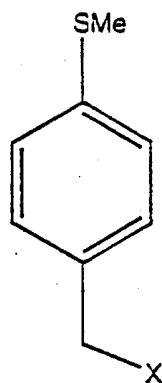
25. Způsob podle nároku 24, vyznačující se tím, že molární poměr rozpouštědla k pomocnému rozpouštědlu je od přibližně 1 : 2 do přibližně 1 : 1.
26. Způsob podle nároku 14, vyznačující se tím, že se použije sloučeniny **A1** a pro dosažení kyselých podmínek se přidá kyselina octová nebo kyselina propionová, jako nereaktivní rozpouštědlo se použije tetrahydrofuran, dioxan, C₁₋₆alkanol nebo toluen a jako amoniové činidlo se použije amoniak, octan amonný a propionát amonný.
27. Způsob podle nároku 14, vyznačující se tím, že se použije sloučeniny **A2** a pro dosažení kyselých podmínek se přidá kyselina octová, kyselina methansulfonová nebo kyselina propionová nebo jejich směs, jako nereaktivní rozpouštědlo se použije tetrahydrofuran, dioxan, C₁₋₆alkanol nebo toluen a jako amoniové činidlo se použije amoniak, octan amonný, hydroxid amonný a propionát amonný.
28. Způsob podle nároku 27, vyznačující se tím, že kyselé podmínky se získají přidáním směsi kyseliny propionové a kyseliny methansulfonové a jako amoniové činidlo se použije hydroxid amonný.

29. Způsob výroby sloučeniny vzorce II



v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e z a h r n u j e n á s l e d u j í c í k r o k y :

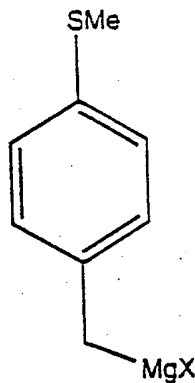
provede se reakce sloučeniny vzorce **12a**



12a

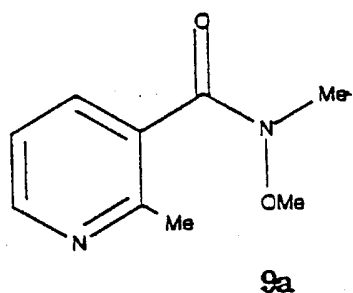
kde X znamená halogen ze skupiny jod, chlor, brom a fluor;

s hořčíkem v přítomnosti směsi rozpouštědlo/pomocné rozpouštědlo za získání sloučeniny vzorce **13a**

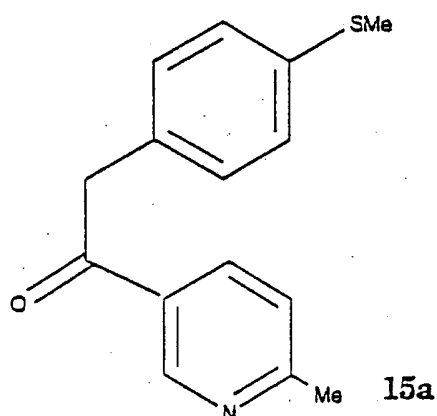


13a

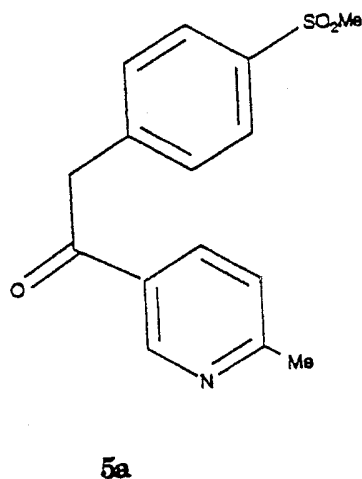
provede se reakce sloučeniny vzorce **13a** se sloučeninou vzorce 9a



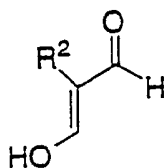
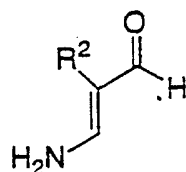
za získání sloučeniny vzorce **15a**



a provede se oxidace sloučeniny vzorce **15a** použitím oxidačního činidla a popřípadě katalyzátoru za kyselých podmínek za získání sloučeniny vzorce



a provede se kondenzace sloučeniny vzorce **A1** nebo **A2**

**A1****A2**

kde R^2 je F, Cl, Br, I, CN nebo azid;

za kyselých podmínek a popřípadě v přítomnosti nereaktivního rozpouštědla a v přítomnosti amoniového činidla, se sloučeninou **5a** za získání sloučeniny vzorce II.

30. Způsob podle nároku 29, vyznačující se tím, že skupina X je chlorid a skupina R^2 je Cl.
31. Způsob podle nároku 29, vyznačující se tím, že se použije sloučenina **A1**, a pro dosažení kyselých podmínek se přidá kyselina octová nebo kyselina propionová, jako nereaktivní rozpouštědlo se použije tetrahydrofuran, dioxan, C_{1-6} alkanol nebo toluen a jako amoniové činidlo se použije amoniak, octan amonný a propionát amonný.
32. Způsob podle nároku 29, vyznačující se tím, že se použije sloučeniny **A2** a pro dosažení kyselých podmínek se přidá kyselina octová, kyselina methansulfonová nebo kyselina propionová nebo jejich směs, jako nereaktivní rozpouštědlo se použije tetrahydrofuran, dioxan, C_{1-6} alkanol nebo toluen a jako amoniové činidlo se použije amoniak, octan amonný, hydroxid amonný a propionát amonný.

Zastupuje: