

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.09.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.09.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9922830**
(33) Země priority: **GB**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.07.2002**
(Věstník č. 7/2002)
(86) PCT číslo: **PCT/EP00/09346**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/23346**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1027

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 229/00

(71) Přihlašovatel:
NOVARTIS AG, Basel, CH;

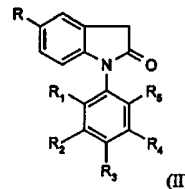
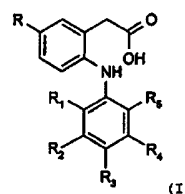
(72) Původce:
Acemoglu Murat, Basel, CH;
Allmendinger Thomas, Lörrach, DE;
Calienni John Vincent, Cranford, NJ, US;
Cercus Jacques, Rixheim, FR;
Loiseleur Olivier, Saint-Louis, FR;
Sedelmeier Gottfried, Schallstadt, DE;
Xu David, Whippany, NJ, US;

(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Způsob přípravy derivátů fenyloctové kyseliny

(57) Anotace:

Popisuje se způsob přípravy sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího farmaceuticky přijatelného předlékového esteru, zahrnující štěpení laktamu vzorce II, kde symboly odpovídají definici v popise, pomocí báze; a jejich prekurzory a také se popisuje způsob přípravy prekurzorů. Sloučeniny vzorce I jsou farmaceuticky aktivní látky, které selektivně inhibují cyklooxygenasu II (COX-2).



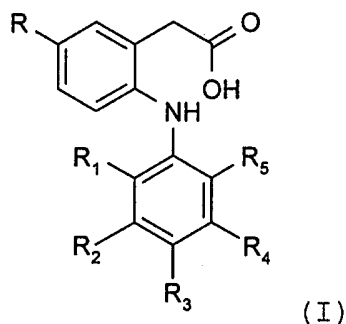
Způsob přípravy derivátů fenylactové kyseliny

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy 2-fenylamino-5-alkylfenylactových kyselin, jejich intermediátů, jejich farmaceuticky přijatelných solí a jejich farmaceuticky přijatelných předlékových esterů.

Podstata vynálezu

Přesněji se vynález týká způsobu přípravy 2-fenylamino-5-alkylfenylactových kyselin (sloučeniny obecného vzorce I uvedeného níže), jejich intermediátů, jejich farmaceuticky přijatelných solí a jejich farmaceuticky přijatelných předlékových esterů;



kde R je methylová skupina nebo ethylová skupina

R₁ je atom chloru nebo fluoru

R₂ je atom vodíku nebo atom fluoru

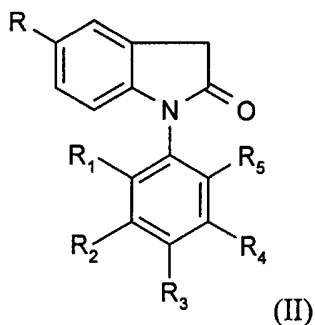
R₃ je atom vodíku, fluoru nebo chloru nebo methylová skupina, ethylová skupina, methoxylová skupina, ethoxylová skupina nebo hydroxylová skupina

R₄ je atom vodíku nebo fluoru a

R₅ je atom chloru nebo fluoru nebo trifluormethylová skupina nebo methylová skupina,

za předpokladu, že R_1 , R_2 , R_4 a R_5 nejsou všechny atomy fluoru když R je ethylová skupina a R_3 je atom vodíku.

Vynález tedy v první řadě popisuje způsob přípravy sloučeniny vzorce I, jejích farmaceuticky přijatelných solí a jejích farmaceuticky přijatelných a fyziologicky štěpitelných předlékových esterů, kdy způsob zahrnuje štěpení laktamu vzorce II,



kde symboly mají shora definovaný význam, pomocí báze.

Výše zmíněné procesy mohou zahrnovat, pokud třeba, dočasné ochránění interferujících funkčních skupin a poté izolaci výsledné sloučeniny podle vynálezu, a, pokud třeba, přeměnu volné karboxylové kyseliny sloučeniny vzorce I na farmaceuticky přijatelný esterový derivát, a/nebo, pokud třeba, přeměny volné kyseliny vzorce I na sůl nebo výsledné soli na volnou kyselinu nebo jinou sůl.

Výše zmíněné procesy mohou být provedeny za podmínek známých ze způsobů hydrolytického štěpení laktamů, pokud možno silnou bází jako je vodný roztok hydroxidu sodného (např. 30% vodný roztok NaOH), popřípadě za přítomnosti organického rozpouštědla mísitelného s vodou jako je ethanol nebo methanol, pokud možno za zvýšené teploty, např. za teploty v rozsahu 50 až 100 °C (např. dle obecného popisu v US patentu 3,558,690). Výsledná reakční směs se výhodně neutralizuje kyselinou, např. minerální kyselinou jako je kyselina chlorovodíková, což jako produkt poskytuje volnou kyselinu, která se může získat krystalizací, např. při ochlazení reakční směsi na teplotu prostředí, a filtrací.

Farmaceuticky přijatelné předlékové estery jsou esterové deriváty, které je možno převést solvolýzou nebo za fyziologických podmínek na volné karboxylové kyseliny vzorce I. Takové estery jsou například alkylestery s krátkými alkylovými skupinami (např. methyl- nebo ethylester), karboxyalkylestery s kratším alkylovým řetězcem, např. karboxymethylester, nitrooxyalkylestery s kratším alkylovým řetězcem (např. 4-nitrooxybutylester) a podobně.

Farmaceuticky přijatelné soli představují kovové soli, jako soli alkalických kovů, např. sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté, a také amonné soli, které se vytváří např. s amoniakem a mono- či dialkylaminy, např. diethylamonné soli, a s aminokyselinami jako je arginin nebo histidin.

Výhodné sloučeniny vzorce I, které se mohou připravit podle tohoto vynálezu, zahrnují:

5-methyl-2-(2',4'-dichlor-6'-methylanilino)fenyloctovou kyselinu;

5-methyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilino)fenyloctovou kyselinu;

5-methyl-2-(2',3',4',6'-tetrafluoranilino)fenyloctovou kyselinu;

5-methyl-2-(2',6'-dichloranilino)fenyloctovou kyselinu;

5-methyl-2-(2',6'-dichloranilino)fenyloctan draselný;

5-methyl-2-(2',6'-dichloranilino)fenyloctan sodný;

5-methyl-2-(2'-chlor-6'-fluoranilino)fenyloctovou kyselinu;

5-methyl-2-(2',6'-dichlor-4'-methylanilino)fenyloctovou kyselinu;

5-methyl-2-(2'-chlor-6'-methylanilino)fenyloctovou kyselinu;

5-methyl-2-(2',4'-difluor-6'-chloranilino) fenylactovou
kyselinu;

5-methyl-2-(2'-fluor-4',6'-dichloranilino) fenylactovou
kyselinu;

5-methyl-2-(2'-chlor-4'-fluor-6'-methylanilino) fenylactovou
kyselinu;

5-ethyl-2-(2'-fluor-6'-chloranilino) fenylactovou kyselinu;

5-ethyl-2-(2'-chlor-6'-methylanilino) fenylactovou kyselinu;

5-ethyl-2-(2',3',6'-trifluoranilino) fenylactovou kyselinu;

5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluor-4'-ethoxyanilino) fenylactovou
kyselinu;

5-ethyl-2-(2'-chlor-4',6'-difluoranilino) fenylactovou kyselinu;

5-ethyl-2-(2',4'-dichlor-6'-fluoranilino) fenylactovou kyselinu;

5-ethyl-2-(2',4'-dichlor-6'-methylanilino) fenylactovou
kyselinu;

5-ethyl-2-(2'-fluor-4'-chlor-6'-methylanilino) fenylactovou
kyselinu;

5-ethyl-2-(2',4'-difluor-6'-methylanilino) fenylactovou
kyselinu;

5-ethyl-2-(2'-chlor-4'-fluor-6'-methylanilino) fenylactovou
kyselinu;

5-methyl-2-(2'-chlor-4'-hydroxy-6'-fluoranilino) fenylactovou
kyselinu;

5-methyl-2-(2'-fluor-6'-trifluormethylanilino) fenylactovou
kyselinu a

5-methyl-2-(2',4'-dichlor-6'-trifluormethylanilino) fenylactovou
kyselinu,

jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich farmaceuticky přijatelné předlékové estery.

Zejména výhodné sloučeniny vzorce I, které se mohou připravit podle tohoto vynálezu, zahrnují:

5-methyl-2-(2',3',4',6'-tetrafluoranilino)fenyloctovou kyselinu;

5-methyl-2-(2',6'-dichloranilino)fenyloctovou kyselinu;

5-methyl-2-(2'-chlor-6'-fluoranilino)fenyloctovou kyselinu;

5-methyl-2-(2',6'-dichlor-4'-methylanilino)fenyloctovou kyselinu;

5-methyl-2-(2'-chlor-6'-methylanilino)fenyloctovou kyselinu;

5-methyl-2-(2'-chlor-4'-fluor-6'-methylanilino)fenyloctovou kyselinu;

5-ethyl-2-(2'-fluor-6'-chloranilino)fenyloctovou kyselinu;

5-ethyl-2-(2'-chlor-6'-methylanilino)fenyloctovou kyselinu;

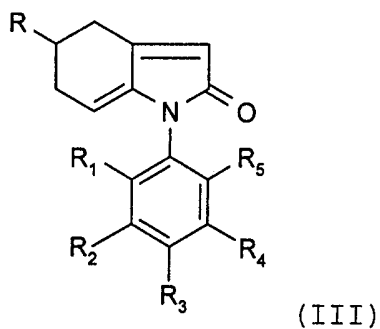
5-ethyl-2-(2',3',6'-trifluoranilino)fenyloctovou kyselinu a

5-ethyl-2-(2',4'-dichlor-6'-methylanilino)fenyloctovou kyselinu,

jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich farmaceuticky přijatelné předlékové estery.

Způsob podle vynálezu tedy může být využit především pro přípravu sloučenin vzorce I, ve kterých R je methylová skupina nebo ethylová skupina; R₁ je atom chloru nebo fluoru, R₂ je atom vodíku, R₃ je atom vodíku, fluoru nebo chloru nebo methylová skupina či hydroxylová skupina; R₄ je atom vodíku; R₅ je atom chloru, fluoru nebo methylová skupina; nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo farmaceuticky přijatelných předlékových esterů.

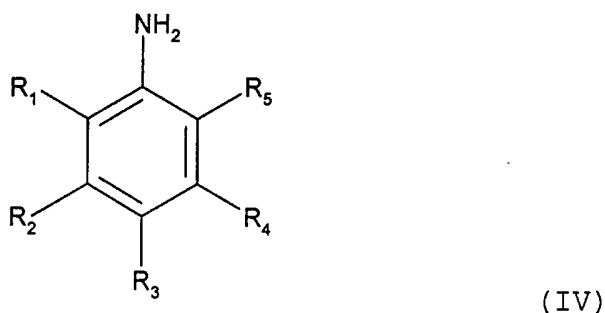
Laktam vzorce II se může připravit oxidací laktamu vzorce III



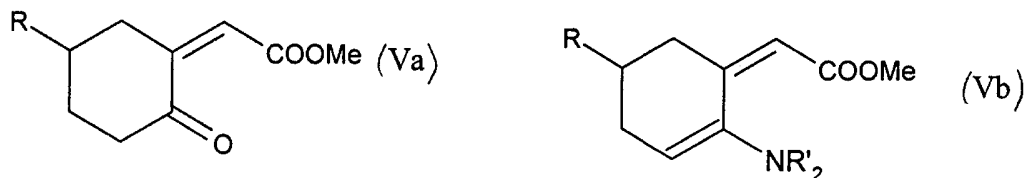
kde symboly mají shora uvedený význam.

Mohou se použít standardní podmínky pro mírnou oxidaci jako je zahřívání s katalytickým množstvím palladia na aktivním uhlí v příslušném rozpouštědle, např. xylenu.

Laktam vzorce III může být připraven kondenzací derivátu anilinu vzorce IV



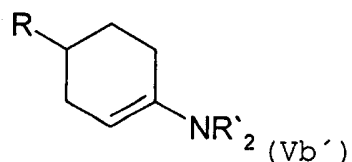
kde symboly mají shora uvedený význam, s derivátem cyklohexanu vzorce Va nebo aminosubstituovaného cyklohexenového derivátu vzorce Vb



kde R je ethylová nebo methylová skupina a R' je kratší alkylová skupina apod.

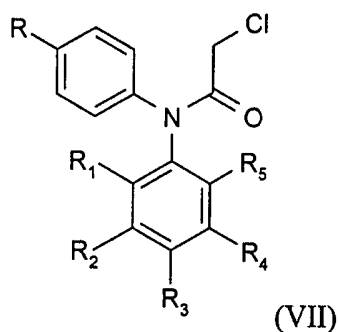
Kondenzace sloučeniny IV se sloučeninou Va nebo sloučeninou Vb charakteristicky zahrnuje eliminaci vody nebo sekundárního aminu, HNR'_2 , např. za kyselých podmínek.

Derivát Vb se může připravit reakcí amino substituovaného cyklohexenového derivátu vzorce Vb'



kde R a R' jsou stejné jako výše definované, s methyl- nebo ethylesterem kyseliny glyoxylové. Vb může být přeměněn na Va hydrolýzou, například tak, jak je popsáno v příkladech.

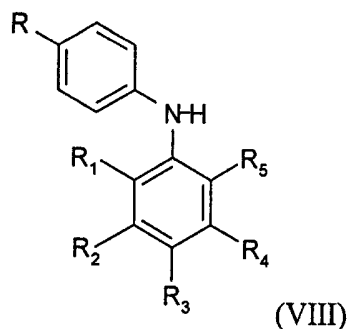
Alternativně se může laktam vzorce II získat cyklizací sloučeniny vzorce VII



kde symboly mají shora uvedený význam.

Proces cyklizace se může provádět za podmínek Friedel-Craftsovy alkylace, např. za přítomnosti Friedel-Craftsova katalyzátoru jako je chlorid hlinitý nebo ethylaluminiumdichlorid, výhodně za zvýšené teploty, např. při teplotě v rozsahu od asi 100 ° do asi 180 °C. Cyklizace se může provádět za přítomnosti inertního rozpouštědla jako je dichlorbenzen, výhodnější je však zahřívání taveniny sloučeniny vzorce VII s Friedel-Craftsovým katalyzátorem.

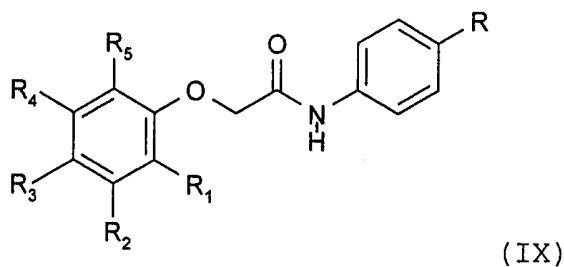
Sloučenina vzorce VII se může připravit N-acylací difenylaminu vzorce VIII



kde symboly mají shora uvedený význam, chloridem halogenoctové kyseliny.

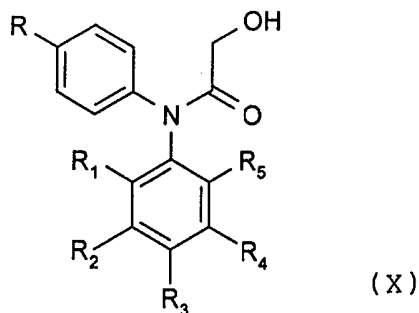
Sloučenina VIII se může například zahřívát, např. na asi 80 °C, s chloridem kyseliny chloroctové. Produkt se může získat zředěním reakční směsi rozpouštědlem, např. 2-propanolem, a krystalizací.

Sloučenina vzorce VIII se může získat přesmykem a hydrolýzou sloučeniny vzorce IX



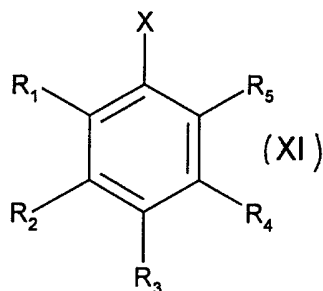
kde symboly mají shora uvedený význam.

Výhodné je reagování sloučeniny vzorce IX s organickou bází, např. alkoxidem alkalického kovu, jako je methoxid sodný, s výhodou při zahřívání, např. na teplotu nejméně asi 75 °C. Během procesu vzniká intermediát vzorce X



kde symboly jsou stejné jako definované výše, jako produkt prvotního přesmyku, který však přímo za podmínek reakce podstupuje štěpení za vzniku difenylamino sloučeniny vzorce VIII.

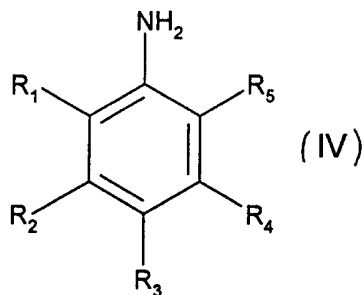
Alternativně se může difenylaminosloučenina vzorce VIII získat kondenzací odpovídajícího halogenbenzenového derivátu vzorce XI,



kde X je halogen, např. I nebo Br, a ostatní symboly mají shora uvedený význam, s p-toluidinem nebo 4-ethylanilinem.

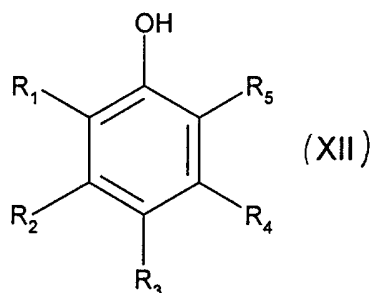
Tato kondenzační reakce se může provést použitím Buchwaldovy metodiky. Například, sloučenina vzorce XI a p-toluidin nebo 4-ethylanilin se smísí s organickou bází, např. *tert*-butoxidem sodným a příslušným ligandem, např. BINAPu, v organickém rozpouštědle jako je toluen; po přidavku sloučeniny palladia nebo katalytického prekurzoru jako je Pd(dba)₂ se reakční směs zahřívá. Po ochlazení a okyselení např. HCl se může difenylaminoprodukt vzorce VIII získat z organické vrstvy reakční směsi.

Další alternativou je získání difenylamino sloučeniny vzorce VIII kondenzací odpovídajícího anilinového derivátu vzorce IV,



který byl definován výše, s 4-bromtoluenem nebo 1-ethyl-4-brombenzenem. Tato kondezační reakce se může provést obdobně za použití Buchwaldovy metodiky. Sloučenina vzorce IV se může například smístit s 4-bromtoluenem nebo 1-ethyl-4-brombenzenem a organickou bází, např. *terc*-butoxidem sodným v organickém rozpouštědle jako je toluen. K reakční směsi se přidá sloučenina palladia nebo katalyzátorový prekurzor např. Pd(dba)₂ a ligand, např. P(*t*-Bu)₃ nebo BINAP. Reakční směs se poté míchá při zvýšené teplotě, např. 110°C až do dokončení reakce, např. v uspořádání přes noc. Difenylamino produkt VIII může být obdobně získán z organické vrstvy reakční směsi, například po ochlazení a okyselení např. HCl.

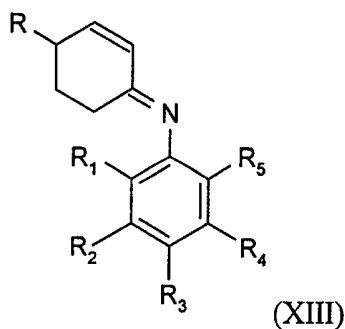
Sloučenina vzorce IX se může připravit alkylací odpovídajícího derivátu fenolu vzorce XII,



kde symboly mají shora uvedený význam, amidem kyseliny 2-chlor-N-(4-methylfenyl)octové nebo amidem kyseliny 2-chlor-N-(4-ethylfenyl)octové. Sloučenina vzorce XII se může například smístit s amidem kyseliny 2-chlor-N-(4-methylfenyl)octové nebo amidem kyseliny 2-chlor-N-(4-ethylfenyl)octové v organickém rozpouštědle jako je 2-propanol za přítomnosti báze, např. K₂CO₃, a reakční směs se udržuje na teplotě varu až do dokončení reakce, např. po 4 hodiny. Amid kyseliny 2-chlor-N-(4-methylfenyl)octové a amid kyseliny 2-chlor-N-(4-ethylfenyl)octové se mohou např. připravit *in situ* reakcí 4-methyl nebo 4-ethylanilinu s chloridem kyseliny chloroctové. Sloučenina vzorce IX se může případně získat z reakční směsi. Výhodnější je však postup bez izolace sloučeniny vzorce IX a následná přeměna na

sloučeninu vzorce VIII výše popsaným přesmykem a hydrolýzou reakční směsi pocházející z alkylace sloučeniny vzorce XII.

Alternativně se může difenylamin vzorce VIII připravit oxidací odpovídající sloučeniny vzorce XIII (nebo jejího tautomeru)



kde symboly mají shora uvedený význam.

Dehydrogenační reakce se může provést klasickými metodami, například působením jodu, např. I_2 v THF/AcOH.

Sloučenina vzorce XIII se může připravit kondenzací 1-methoxy-4-methylcyklohexa-1,4-dienu nebo 1-methoxy-4-ethyl-cyklohexa-1,4-dienu s výše popsaným anilinovým derivátem vzorce IV.

Tato kondenzační reakce se může provést za přítomnosti katalyzátoru jako je $TiCl_4$ v organickém rozpouštědle např. THF a chlorbenzenu, nejlépe za chlazení, např. na $-40\text{ }^\circ\text{C}$.

1-Methoxy-4-methyl-cyklohexa-1,4-dien a 1-methoxy-4-ethyl-cyklohexa-1,4-dien se mohou připravit parciální redukcí 4-methylanisolu nebo 4-ethylanisolu Birchovou redukcí, např. reakcí se sodíkem v kapalném amoniaku, například dle Subba Rao a kol., Australian Journal of Chemistry 1992, 45, str. 187-203.

Výhodné je neizolovat sloučeninu vzorce XIII, ale provést oxidaci za vzniku difenylaminového derivátu vzorce VIII přímo po kondenzační reakci sloučeniny vzorce IV a 1-methoxy-4-methylcyklohexa-1,4-dienu nebo 1-methoxy-4-ethyl-cyklohexa-1,4-dienu.

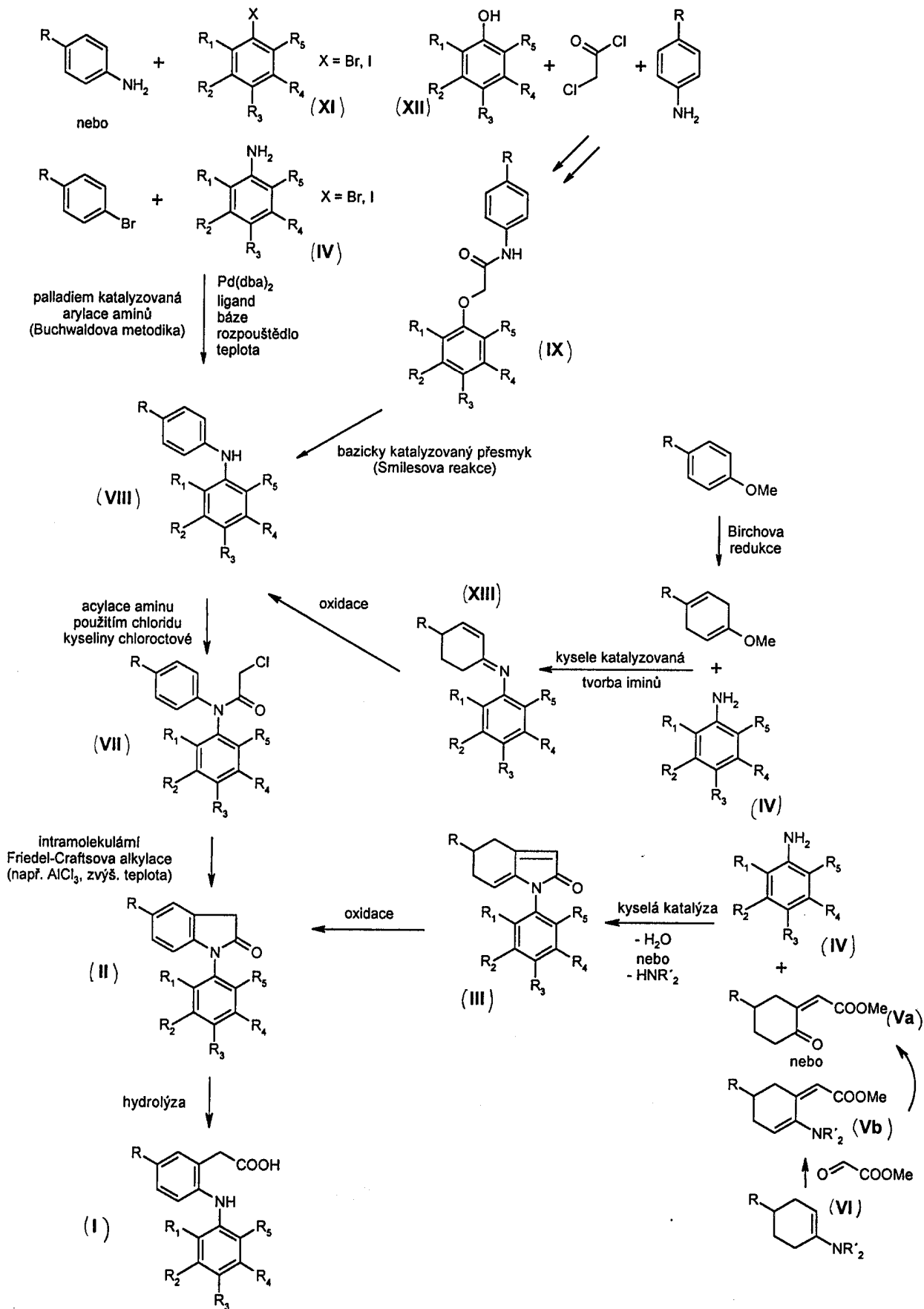
Ve výchozích sloučeninách a intermediátech, které jsou přeměněny na sloučeniny vzorců I až XIII zde popsanými způsoby, mohou

být přítomné funkční skupiny jako je amino, hydroxylová nebo karboxylová skupina popřípadě ochráněny vhodnými chránicími skupinami běžnými v preparativní organické chemii. Ochráněné hydroxylové, amino nebo karboxylové skupiny jsou takové, že mohou být za mírných podmínek přeměněny na volné amino, hydroxylové nebo karboxylové skupiny, aniž by probíhaly další nežádoucí konkurenční reakce. Například, výhodnou chránicí skupinou pro ochranu hydroxyly je benzylová skupina nebo substituovaná benzylová skupina.

Popsané způsoby přípravy derivátů 2-fenylamino-5-alkylfenylocetové kyseliny jsou schematicky uvedeny na následující straně.

Příprava 2-arylamino-aryloctových kyseliny (inhibitory COX-2)

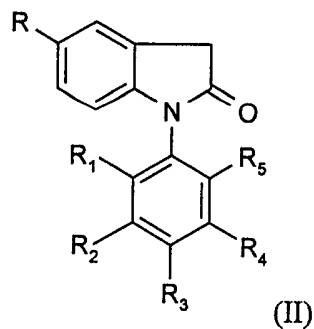
Přehled syntetických metod



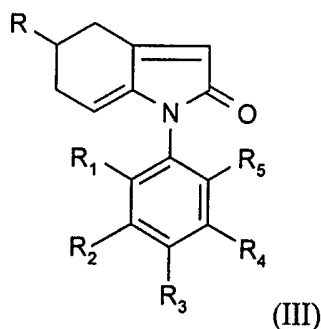
Výše popsané způsoby přípravy sloučenin vzorců II, III, VII, VIII, IX, X a XIII jsou předmětem tohoto vynálezu.

V dalším aspektu tedy vynález zahrnuje také následující postupy

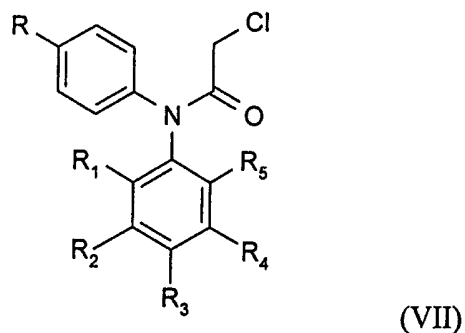
a) Způsob přípravy laktamu vzorce II,



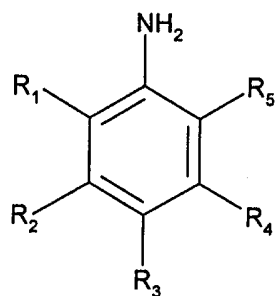
který zahrnuje oxidaci laktamu vzorce III;



b) Způsob přípravy výše definovaného laktamu vzorce II, který zahrnuje cyklizaci sloučeniny vzorce VII;

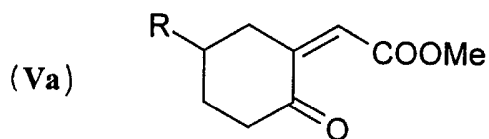


c) Způsob přípravy výše popsané sloučeniny III, který zahrnuje kondenzaci anilinového derivátu vzorce IV

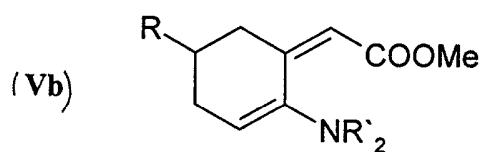


(IV)

s derivátem cyklohexanonu vzorce Va nebo amino substituovaným cyklohexenem vzorce Vb



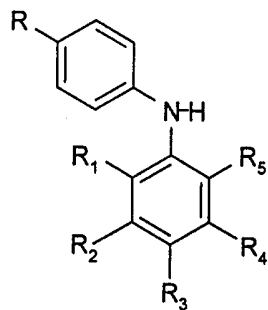
(Va)



(Vb)

kde R je ethylová nebo methylová skupina a R' je kratší alkylová skupina nebo obdobná skupina;

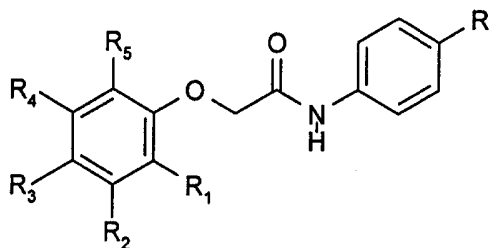
d) Způsob přípravy sloučeniny vzorce VI, který zahrnuje N-acylaci difenylaminu vzorce VIII



(VIII)

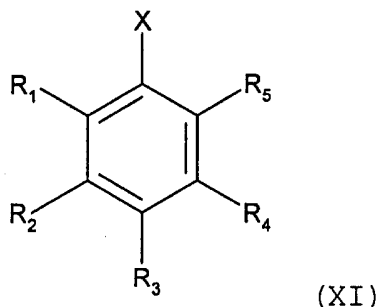
s chloridem kyseliny halogenoctové;

e) Způsob přípravy sloučeniny vzorce VIII, který zahrnuje přesyk a hydrolýzu sloučeniny vzorce IX;



(IX)

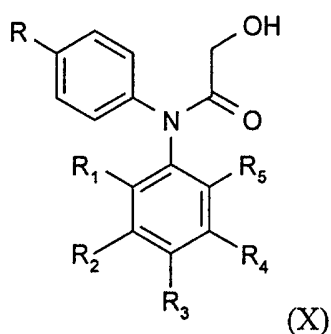
- f) Způsob přípravy sloučeniny vzorce VIII, který zahrnuje kondenzaci halogenbenzenového derivátu vzorce XI,



kde X je atom halogenu, s p-toluidinem nebo 4-ethylanilem;

- g) Způsob přípravy sloučeniny vzorce VIII, který zahrnuje kondenzaci derivátu anilinu vzorce IV s 4-bromtoluenem nebo 1-ethyl-4-brombenzenem;

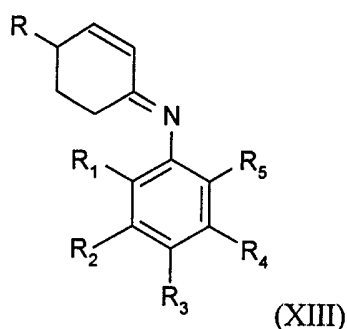
- h) Způsob přípravy sloučeniny vzorce VIII, který zahrnuje štěpení sloučeniny vzorce X;



- i) Způsob přípravy sloučeniny vzorce X, který zahrnuje přesmyk molekuly vzorce IX;
- j) Způsob přípravy sloučeniny vzorce IX, který zahrnuje alkylation sloučeniny vzorce XII amidem kyseliny 2-chlor-N-(4-methylfenyl)octové nebo amidem kyseliny 2-chlor-N-(4-ethylfenyl)octové;
- k) Způsob přípravy sloučeniny vzorce VIII, který zahrnuje alkylation sloučeniny vzorce XII amidem kyseliny 2-chlor-N-(4-methylfenyl)octové nebo amidem kyseliny 2-chlor-N-(4-ethyl-

fenyl)octové následovanou přesmykem a štěpením intermediátu vzorce IX;

- l) Způsob přípravy sloučeniny vzorce VIII, který zahrnuje oxidaci odpovídající sloučeniny vzorce XIII (nebo jejího tautomeru);

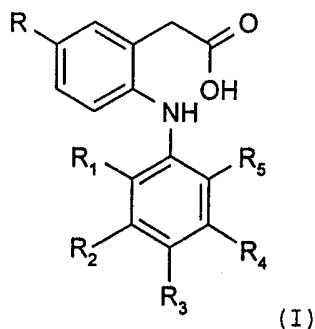


- m) Způsob přípravy sloučeniny vzorce XIII který zahrnuje kondenzaci 1-methoxy-4-methylcyklohexa-1,4-dienu nebo 1-methoxy-4-ethylcyklohexa-1,4-dienu s výše definovaným anilinovým derivátem vzorce IV a
- n) Způsob přípravy sloučeniny vzorce VIII, který zahrnuje kondenzaci 1-methoxy-4-methylcyklohexa-1,4-dienu nebo 1-methoxy-4-ethylcyklohexa-1,4-dienu s výše definovaným anilinovým derivátem vzorce IV následovanou dehydrogenací,

kde všechny použité symboly mají shora uvedený význam.

Při přípravě sloučeniny vzorce I se může využít jeden nebo více způsobů a) až n) v příslušné sekvenci (viz výše uvedené Schéma).

Vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučeniny vzorce I,



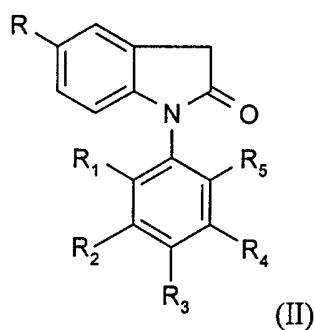
kde všechny symboly mají shora uvedený význam, zahrnující jeden nebo více způsobů výše definovaných způsobů a) až n), popřípadě kombinace se způsobem dle prvního aspektu tohoto vynálezu.

Dále vynález přináší sloučeninu vzorce I, nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, nebo její farmaceuticky přijatelný předlékový ester, pokud je připraveny způsobem, který zahrnuje jeden nebo více výše popsaných způsobů a) až n), nejlépe se způsobem dle prvního aspektu tohoto vynálezu.

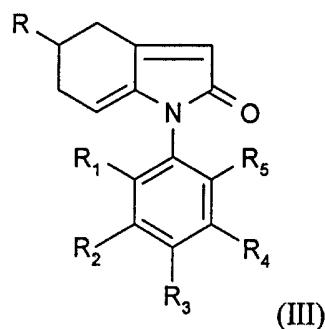
Sloučeniny vzorců II, III, VII, VIII, IX, X a XIII jsou zahrnuty *per se* v rámci tohoto vynálezu.

V dalších aspektech tedy vynález poskytuje následující sloučeniny:

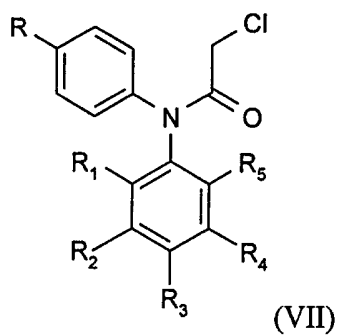
a) Sloučeninu vzorce II



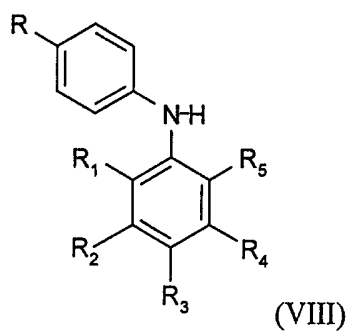
b) Sloučeninu vzorce III



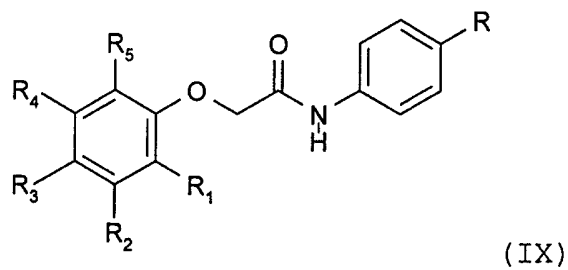
c) Sloučeninu vzorce VII



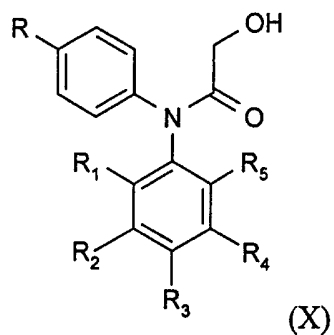
d) Sloučeninu vzorce VIII



e) Sloučeninu vzorce IX

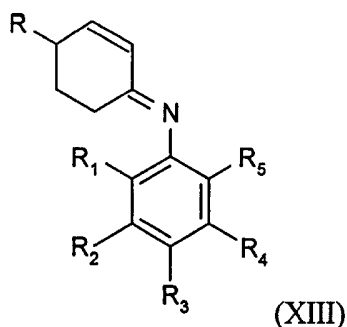


f) Sloučeninu vzorce X



a

g) Sloučeninu vzorce XIII nebo její tautomer



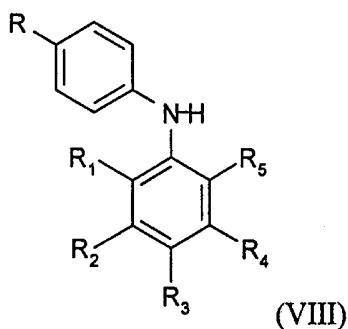
kde všechny symboly mají shora uvedený význam.

Sloučeniny vzorce XII, ve kterých buď R_1 nebo R_6 je atom chloru a druhý atom fluoru, mohou být připraveny metodami známými pro chloraci fenolů, nejlépe za přítomnosti katalytického množství sekundárního aminu, např. diisopropylaminu. Ve výhodném provedení podle tohoto vynálezu chlorační reakce zahrnuje současný přídavek chloru a fenolu do reakční směsi, nejlépe ze za použití hexanové frakce jako rozpouštědla. Bylo zjištěno, že současný přídavek části nebo nejlépe většiny chloru a fenolu do reakční směsi umožňuje vysokou produktivitu a selektivitu při výrobě požadovaného produktu ve srovnání s nechtěnými bočními produkty. Použití hexanové frakce navíc umožňuje izolaci velmi čistého požadovaného fenolového produktu (např. 99 %) krystalizací.

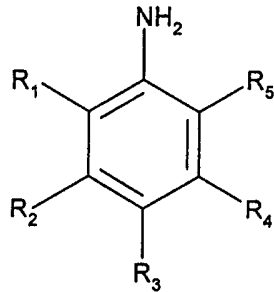
Následující příklady blíže ilustrují vynález.

Příklady provedení vynálezu

Difenylaminové sloučeniny vzorce VIII

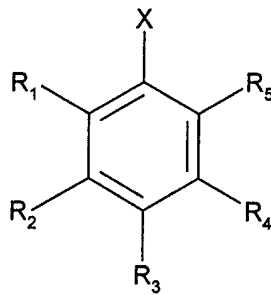


se připraví dle Buchwaldovy metodiky tak, jak je popsáno níže v Příkladech 1 a 2, buď kondenzací anilinového derivátu vzorce IV



(IV)

s 4-bromtoluenem nebo 1-ethyl-4-brombenzenem tak, jak je popsáno Příkladem 1, nebo kondenzací halogenbenzenového derivátu vzorce XI

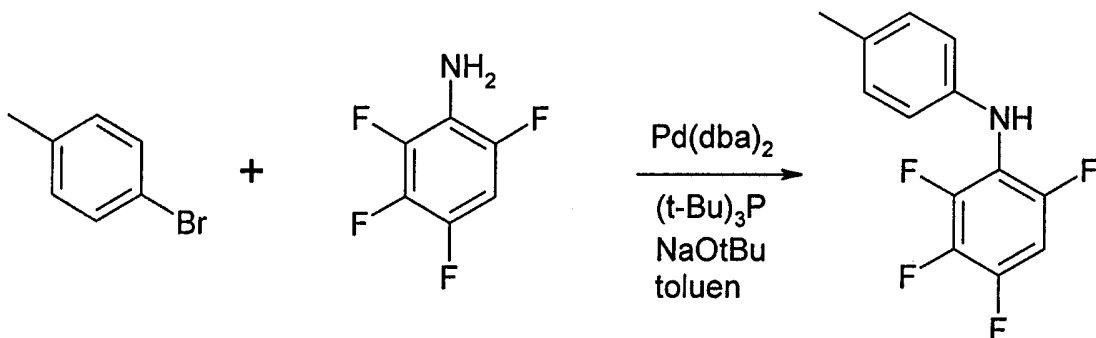


(XI)

s p-toluidinem nebo 4-ethylanilinem tak, jak je popsáno v Příkladu 2. Sloučeniny vzorce VIII takto získané se mohou převést na odpovídající sloučeniny vzorce I postupy popsány níže.

Příklad 1a

N-(2',3',4',6'-Tetrafluorfenyl)-4-methylanilin



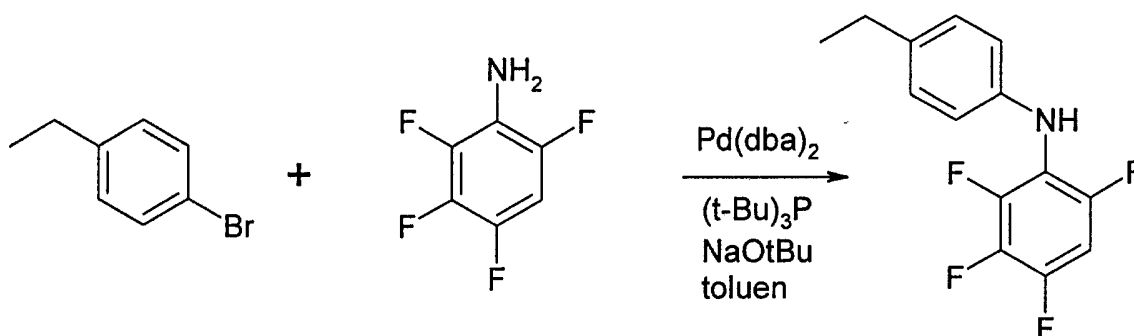
Směs 0,72 g 2,3,4,6-tetrafluoranilinu (4,4 mmol), 0,8 g 4-bromtoluenu (4,7 mmol), 55 ml toluenu, 0,8 g *tert*-butoxidu sodného (8,3 mmol), 130 mg tri-(*tert*-butyl)fosfinu (0,64 mmol) a 125 mg bis-dibenzylidenaceton-palladia(0) (0,2 mmol) se zahřívá pod dusíkem na 85 °C po 3 hod. Po vychladnutí se přidá 50 ml vody, 10 ml koncentrované vodné HCl a 1 g Hyflo a směs se dále míchá asi jednu hodinu. Poté se zfiltruje. Organická vrstva se dvakrát promyje vodou, odpaří a odparek je se dělí pomocí flash chromatografie na 45 g silikagelu za použití heptanu/toluenu (2:1) jako eluentu. Získá se 0,92 g N-(2',3',4',6'-tetrafluorofenyl)-4-methylanilinu (3,6 mmol) ve formě oleje, který krystalizuje (b.t. 64-65°C).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2,20 (s, 3H, CH₃); 6,63 [d, 8,2 Hz, 2H, HC(2), HC(6)]; 6,99 [d, 8,2 Hz, 2H, HC(3), HC(5)]; 7,56 [symetrický m, 1H, HC(5')]; 7,84 (s, 1H, NH).

N,N-Bis-*p*-tolyl-2,3,4,6-tetrafluoranilin se izoluje jako vedlejší produkt, teplota tání 94 až 96 °C.

Příklad 1b

N-(2',3',5',6'-Tetrafluorfenyl)-4-ethylanilin



Směs 4,5 g 2,3,5,6-tetrafluoranilinu (27,3 mmol), 5,0 g 4-ethylbrombenzenu (27 mmol), 50 ml toluenu, 4,67 g *tert*-butoxidu sodného (48 mmol), 217 mg tri-(*tert*-butyl)fosfinu (1,07 mmol) a 260 mg bis-dibenzylidenaceton-palladia(0) (0,45 mmol) se zahřívá pod dusíkem na 85 °C po 15,5 hod. Směs se ochladí na teplotu místnosti a přidá se 30 ml vody, 20 ml koncentrované kyseliny

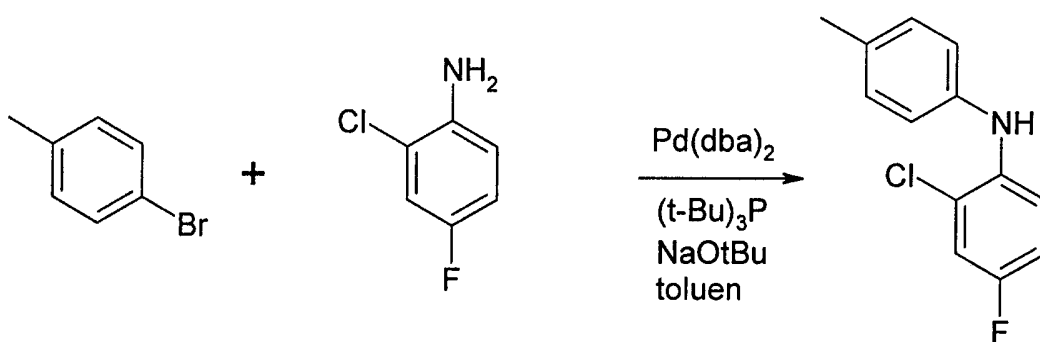
chlorovodíkové a Hyflo. Po 45 minutách míchání se směs zfiltruje a organická vrstva se třikrát promyje vodou. Rozpouštědlo se vakuově odpaří a odparek se chromatograficky dělí na silikagelu za použití hexanu/toluenu (9:1 až 3:1) jako eluentu. Získá se kapalný N-(2',3',5',6'-tetrafluorfenyl)-4-ethylanilin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,26 (t, 3H, CH_3); 2,65 (kv, 2H, CH_2); 5,65 (s, 1H, NH); 6,73 [tt, 1H, H-C(4')]; 6,88 [d, 2H, H-C(2,6)]; 7,15 [d, 2H, H-C(3,5)].

MS, m/z: 268 (M-H), 248 (M-HF).

Příklad 1c

N-(2'-Chlor-4'-fluor-6'-methylfenyl)-4-anilin

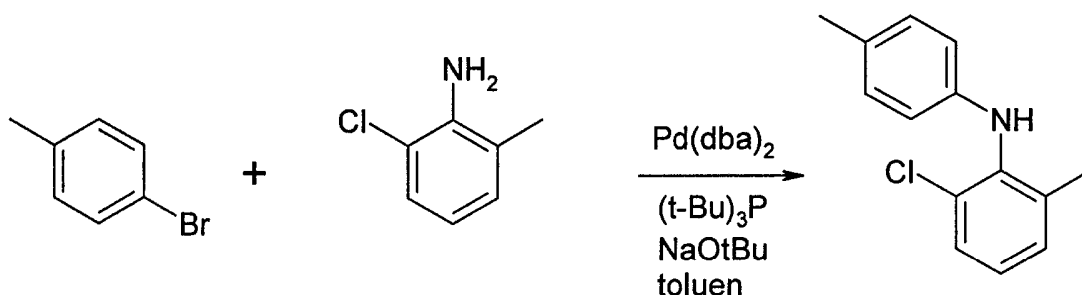


3,08 g 2-chlor-4-fluor-6-methylanilinu (19,3 mmol) (připraveného z N-acetyl-4-fluor-2-methylanilinu chlorací následovanou hydrolyzou) a 3,48 g 4-bromtoluenu (20,3 mmol) se rozpustí v 55 ml toluenu a po přidání 3,43 g terc-butoxidu sodného (36 mmol), 166 mg tri-(terc-butyl)fosfinu (0,82 mg) a 460 mg bis-dibenzylidenaceton-palladia(0) (0,8 mmol) se směs zahřívá za míchání pod dusíkem na 90 °C po 40 minut. Obvyklé zpracování s vodným roztokem kyseliny (50 ml vody, 10 ml konc. HCl, 1 g Hyflo, filtrace, promytí organické vrstvy, sušení, odpaření) poskytlo 5,5 g surového produktu, který se dá vyčistit flash chromatografií na silikagelu za použití heptanu jako eluentu. Získá se 3,52 g N-(2'-chlor-4'-fluor-6'-methylfenyl)-4-anilinu jako olejovité látky.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2,18 (s, 2H, CH_3); 6,37 [d, 2H, H-C(2,6)]; 6,92 [d, 2H, H-C(3,5)]; 7,19 [dd, 1H, H-C(5')]; 7,32 (s, 1H, NH); 7,35 [dd, 1H, HC(3')].

Příklad 1d

N-(2'-Chlor-6'-methylyfenyl)-4-methylanilin



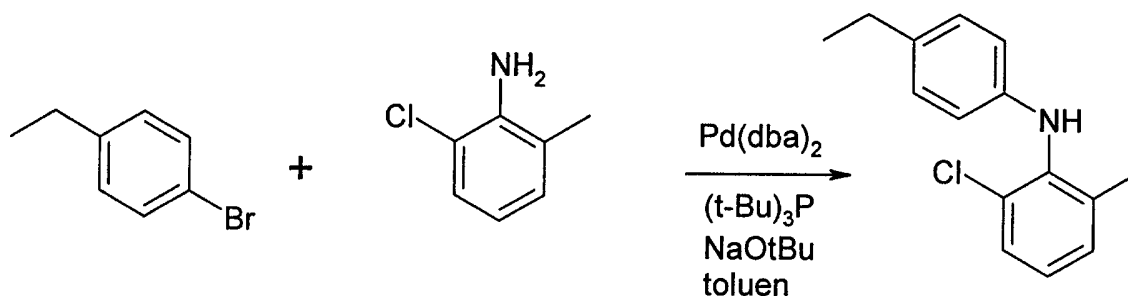
1,02 g 2-chlor-6-methylanilinu (7,2 mmol), 1,23 g 4-bromtoluenu (7,2 mmol), 1,15 g *terc*-butoxidu sodného (12 mmol), 160 mg tri-*terc*-butyl)fosfinu (0,7 mmol) a 130 mg bis-(dibenzylidenacetone)-palladia(0) (0,23 mmol) se reaguje v 50 ml toluenu pod dusíkem při 90 °C po 20 minut a při 60 °C přes noc. Vodné zpracování (3M HCl, Hyflo a promytí organické vrstvy vodou) a flash chromatografie na silikagelu za použití heptanu/toluenu (4:1) jako eluentu poskytuje 1,49 g N-(2'-chlor-6'-methylyfenyl)-4-anilinu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2,21 (s, 3H, C-6' - CH_3); 2,29 (s, 3H, C-4 - CH_3); 5,61 (s,š, 1H, NH); 6,57 [d, 2H, HC(2,6)]; 7,04 [d, 2H, HC(3,5)]; 7,07 [t pod signálem u 7,04, 1H, HC(4')]; 7,33 [d, 1H, H(C3')].

N,N-Bis-*p*-tolyl-2-chlor-6-methylanilin (9 mg) se izoluje jako vedlejší produkt.

Příklad 1e

N-(2'-Chlor-6'-methylyfenyl)-4-ethylanilin

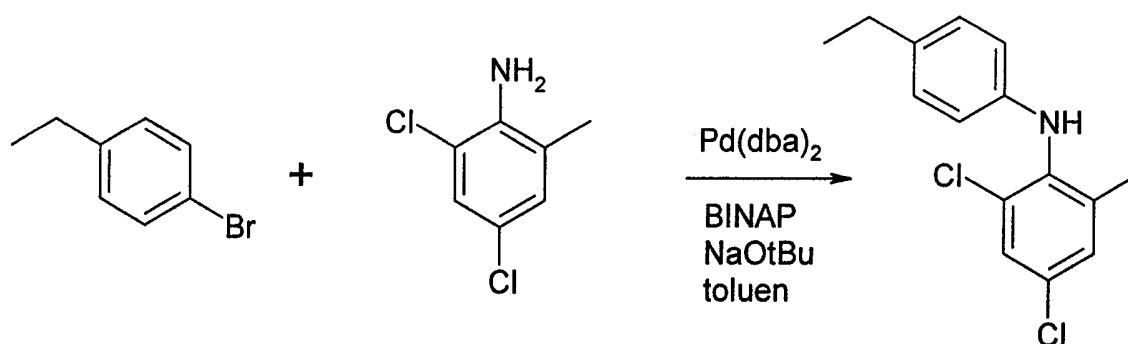


K roztoku 5,2 g 2-chlor-6-methylanilinu (37 mmol) a 6,95 g 4-ethylbrombenzenu (37,6 mmol) v 50 ml toluenu se přidá 6,5 g *tert*-butoxidu sodného (68 mmol), 180 mg tri-(*tert*-butyl)fosfinu (0,89 mmol) (rozpuštěného ve 2 ml toluenu) a 300 mg bis-dibenzylidenaceton-palladia(0) (0,52 mmol). Směs se zahřívá pod dusíkem na 90 °C po 3 hodiny a poté se ochladí na teplotu místnosti. Přidá se 1 g Hyflo, 30 ml vody a 10 ml konc. kyseliny chlorovodíkové a směs se po 30 minutách míchání zfiltruje. Organická vrstva se dvakrát promyje 30 ml vody a odpaří se. Odparek se dělí pomocí flash chromatografie na 75 g silikagelu za použití heptanu jako eluentu. Získá se 5,3 g N-(2'-chlor-6'-methylfenyl)-4-ethylanilinu (21,6 mmol, 58 %) jako téměř bezbarvá kapalina.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,10 (t, 3H, CH₃-CH₂-); 2,10 [s, 3H, CH₃-C(6')]; 2,50 (kv, 2H, CH₃-CH₂-); 5,54 (s, š, 1H, NH); 6,48 [d, 2H, HC(2,6)]; 6,93 [t, 1H, H(C4')]; 6,95 [d, 2H, HC(3,5)]; 7,05 [d, 1H, HC(5')]; 7,22 [d, 1H, HC(3')].

Příklad 1f

N-(2',4'-Dichlor-6'-methylfenyl)-4-ethylanilin



Směs 3,313 g 2,4-dichlor-6-methylanilinu (18,8 mmol), 3,64 g 4-ethylbrombenzenu (20 mmol), 3,41 g *tert*-butoxidu sodného (35 mmol), 0,274 g racemátu BINAP (0,44 mmol), 250 mg bis-dibenzylidenaceton-palladia(0) (0,43 mmol) a 50 toluenu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem pod dusíkem po 22 hod. Směs se ochladí a přidá se 40 ml vody, 10 ml konc. HCl a 1,7 g Hyflo. Směs se míchá dalších 30 minut a pak zfiltruje. Organická vrstva se dvakrát promyje vodou a odpaří. Surový produkt (6,88 g) se čistí flash chromatografií (silikagel, toluen) a získá se 2,93 g N-(2',4'-dichlor-6'-methylyfenyl)-4-ethylanilinu.

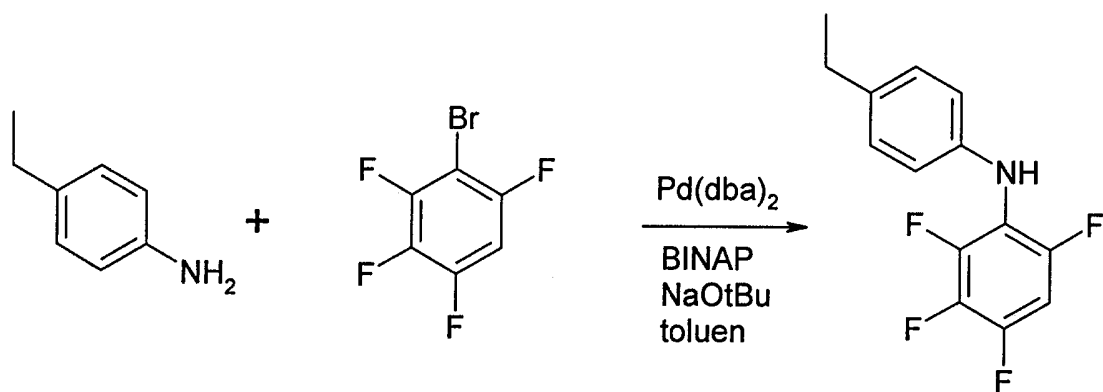
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,15 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 2,08 (s, 3H, C-6'- CH_3); 2,50 (kv, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 5,42 (s, š, 1H, NH); 6,50 [d, 2H, HC(2,6)]; 6,96 [d, 2H, HC(3,5)]; 7,10 [s, 1H, HC(5')]; 7,25 [s, 1H, HC(3')].

Reakce probíhá mnohem rychleji i při 85 °C, pokud se BINAP nahradí tri-*tert*-butylfosfinem. V tom případě však vzniká podstatné množství N,N-di-(4-ethylfenyl)-2',4'-dichlor-6'-methylanilinu jako vedlejšího produktu, je-li použit přebytek 4-ethylbrombenzenu. Vedlejší produkt může být izolován jako pevná látka, teplota tání 74 až 75 °C, ^1H NMR (4000 MHz, CDCl_3): 1,24 (t, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,09 (s, 3H, C-6'- CH_3); 2,61 (kv, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 6,89 [d, 4H, HC(2,6)]; 7,06 [d, 4H, HC(3,5)]; 7,20 [s, 1H, HC(5')]; 7,36 [s, 1H, HC(3')].

MS: 383 (M^+), 368 (M-CH_3), 354 ($\text{M-CH}_2\text{CH}_3$).

Příklad 2

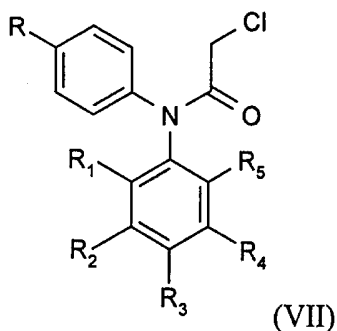
N-(2',3',6'-Trifluorfenyl)-4-ethylanilin



K roztoku 1,21 g 4-ethylanilinu a 1,10 g 2,3,6-trifluorobrombenzenu v 10 g toluenu se postupně přidá 350 mg BINAPu a 300 mg bis-dibenzylidenaceton-palladia(0) [Pd(dba)₂ ve 3 ml toluenu] a 0,9 g *terc*-butoxidu sodného ve 3 ml toluenu. Směs se propláchne dusíkem a zahřívá po 6 hod. k varu pod zpětným chladičem. Po ochladnutí na teplotu místnosti se přidá 30 ml vody, 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 1 g Hyflo. Míchání pokračuje 1 hod. Směs se zfiltruje a filtrát se rozdělí na vrstvy. Organická vstava se třikrát promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Odparek se dá přímo použít v dalším kroku nebo se může čistit pomocí flash chromatografie na silikagelu za použití toluenu jako eluentu. Získá se 1,13 g N-(2',3',6'-trifluorfenyl)-4-ethylanilinu.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,14 (t, 7,7 Hz, 3H, CH₃-CH₂-Ar); 2,53 (kv, 7,7 Hz, 2H, CH₃-CH₂-Ar); 5,29 (s, š, 1H, NH); 6,7-6,81 [m, 2H, C-4'-H, HC(5')]; 6,75 [d, 2H, HC(2,6)]; 7,02 [d, 8,5 Hz, 2H, HC(3,5)].

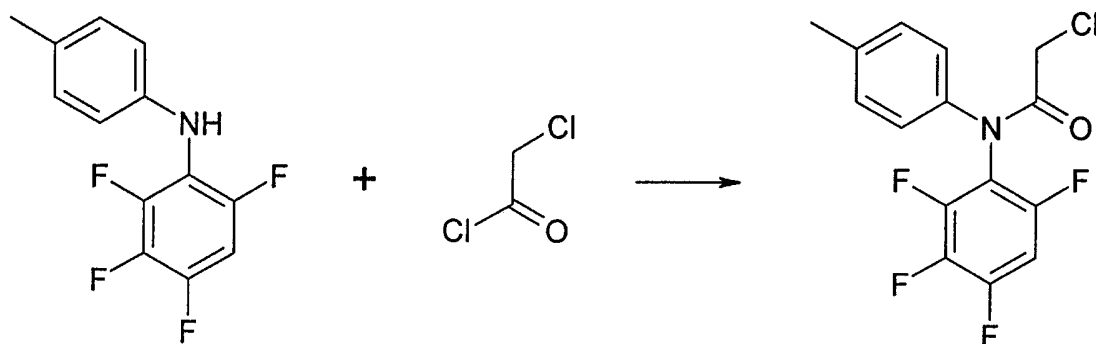
Difenylaminové sloučeniny vzorce VIII, připravené například v Příkladech 1 a 2, se převedou na odpovídající sloučeniny vzorce VII



tak, jak je popsáno v Příkladu 3.

Příklad 3a

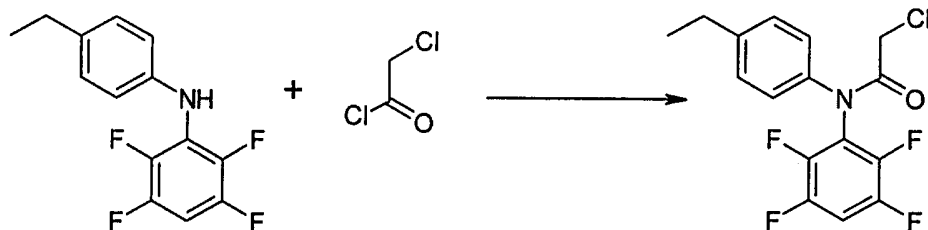
N-(2',3',4',6'-Tetrafluorfenyl)-N-chloroacetyl-4-methylanilin



Směs 0,82 g N-(2',3',4',6'-tetrafluorfenyl)-4-methylanilinu (3,2 mmol) a 1,6 g chloridu kyseliny chloroctové se míchá a zahřívá na 90 °C pod dusíkem po 1,3 hod. Přebytek chloridu kyseliny se odstraní přidáním 2 ml 2-propanolu a 2 ml vody a směs se dále míchá přes noc za teploty místnosti. Po přidání 20 ml toluenu se směs promyje vodným roztokem uhličitanu sodného a organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se do sucha. Odparek se čistí flash chromatografií (silikagel, toluen), získá se 0,98 g N-(2',3',4',6'-tetrafluorfenyl)-N-chloroacetyl-4-methylanilin (2,95 mmol) ve formě oleje.

Příklad 3b

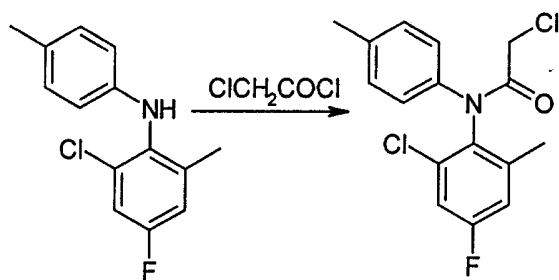
N-(2',3',5',6'-Tetrafluorfenyl)-N-chloroacetyl-4-ethylanilin



2,05 g N-(2',3',5',6'-tetrafluorfenyl)-4-ethylanilinu a 1,99 g chloridu kyseliny chloroctové se smísí bez rozpouštědla a za míchání zahřívá na 90 °C pod dusíkem po 20 hod. Po ochladnutí se přidá 10 ml tetrahydrofuranu a vodný roztok uhličitánu sodného a míchání pokračuje asi 1 hodinu. Organická vrstva se zředí toluenem, promyje třikrát vodou a vysuší síranem hořečnatým. Odpaření a chromatografie odparku (silikagel, toluen) poskytne 1,84 g N-(2',3',5',6'-tetrafluorfenyl)-N-chloroacetyl-4-ethylanilinu jako pevnou látku, kterou je možno rekrystalovat z heptanu, teplota tání 72 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMF- d_7 , 140°C): 1,25 (t, 3H, CH_3); 2,70 (kv, 2H, CH_2); 4,28 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$); 7,35 [d, 2H, HC(3,5)]; 7,43 [d, 2H, HC(2,6)]; 7,65 [tt, 1H, HC(4')].

Příklad 3c: N-(2'-Chlor-4'-fluor-6'-methyfenyl)-N-chloroacetyl-4-methylanilin



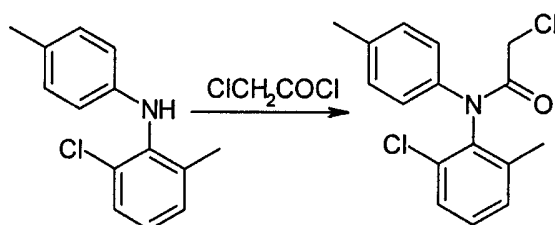
1,32 g N-(2'-chlor-4'-fluor-6'-methyfenyl)-4-methylanilinu je reagováno s 1,76 g chloridu kyseliny chloroctové při 90 °C po 30 minut. Vychladlá směs se smísí s 20 ml toluenu a vodným roztokem uhličitánu sodného po 30 minut a organická vrstva se odpaří. Odparek se čistí flash chromatografií na silikagelu za použití toluenu jako eluentu a získá se 1,04 g N-(2'-chlor-4'-

fluor-6'-methyfenyl)-N-chloracetyl-4-methylanilinu jako pevné látky, která se rekrystaluje z heptanu / 2-propanolu (9:1), teplota tání 96 až 97 °C.

¹H-NMR (400MHz, DMF-d7, 120°C, všechny signály jsou široké nebo rozdělené): 2,43 (s, 3H, CH₃); 4,31 (s, 2H, Cl-CH₂-CO); 7,31 [d, 1H, HC(5')]; 7,32 a 7,40 [AB, 4H, C-HC(2,6) a HC(3,5)]; 7,45 [s, 1H, HC(3')].

Příklad 3d

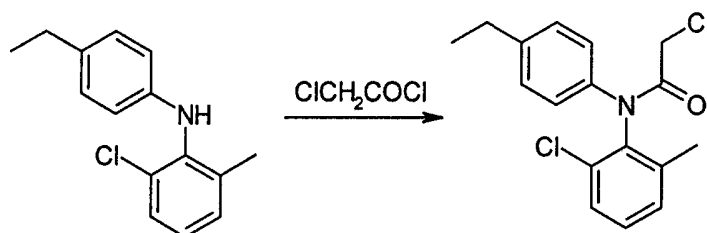
N-(2'-Chlor-6'-methyfenyl)-N-chloracetyl-4-methylanilin



Roztok 1,4 g N-(2'-chlor-6'-methyfenyl)-4-methylanilinu v 2,21 g chloridu kyseliny chloroctové se zahřívá na 90 °C po 4 hod. Směs se zředí 25 ml toluenu, ochladí na teplotu prostředí a promyje vodným roztokem uhličitanu sodného. Organická vrstva se vysuší, odpaří a odparek se čistí flash chromatografií [57 g silikagelu, toluen a toluen/ethyl-acetát (98:2)]. Získá se 1,45 g N-(2'-chlor-6'-methyfenyl)-N-chloracetyl-4-methylanilinu který se krystalizuje z heptanu, t.t. 113-114 °C.

Příklad 3e

N-(2'-Chlor-6'-methyfenyl)-N-chloracetyl-4-ethylanilin

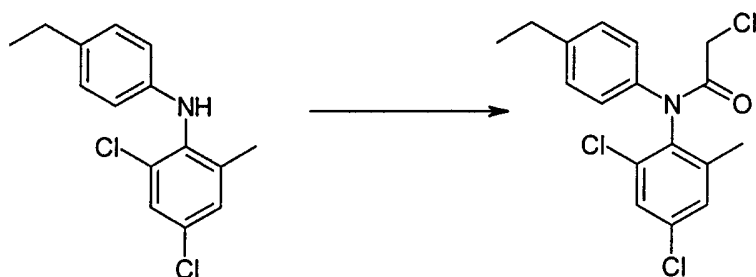


4,95 g N-(2'-chlor-6'-methylyfenyl)-4-ethylanilinu (20 mmol) se smísí s 3,23 g chloridu kyseliny chloroctové (28,5 mmol) a směs se zahřívá za míchání pod dusíkem na 95 °C po 40 minut. Po přidání 5 ml 2-propanolu a ochlazení na teplotu prostředí se směs zředí toluenem a extrahuje vodným roztokem uhličitanu sodného. Organická vrstva se promyje vodou a odpaří do sucha. Flash chromatografie na 55 g silikagelu za použití toluenu jako eluentu poskytne 5,66 g N-(2'-chlor-6'-methylyfenyl)-N-chloracetyl-4-ethylanilinu (17,6 mmol, 88 %) jako viskózní kapaliny.

¹H-NMR (400MHz, DMF-d₇, 140°C): 1,22 (t, 3H, CH₃-CH₂-), 2,32 (s, 3H, CH₃-C6'); 2,65 (kv, 2H, CH₃-CH₂-); 4,12, 4,18 (AB, 2H, CH₂-Cl); 7,22 a 7,31 [každý d, každý 2H, HC(2,6) a HC(3,5)]; 7,3-7,5 [m, 3H, HC(3',4',5')].

Příklad 3f

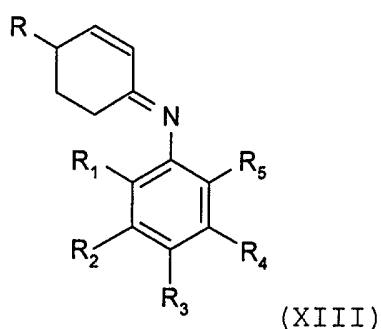
N-(2',4'-dichlor-6'-methylyfenyl)-N-chloracetyl-4-ethylanilin



4,83 g N-(2',4'-dichlor-6'-methylyfenyl)-4-ethylanilinu (jako směs s vedlejším produktem N,N-di-(4-ethylfenyl)-2',4'-dichlor-6'-methylanilinem) se rozpustí ve 4,18 g chloridu kyseliny chloroctové a zahřívá se na 100 °C po 1,5 hod. Směs se ochladí, zředí 50 ml toluenu a extrahuje vodným roztokem uhličitanu sodného. Organická vrstva se odpaří do sucha a chromatograficky se čistí na 75 g silikagelu za použití toluenu jako eluentu. Získá se nezreagovaný N,N-di-(4-ethylfenyl)-2',4'-dichlor-6'-methylanilin a 2,95 g N-(2',4'-dichlor-6'-methylyfenyl)-N-chloracetyl-4-ethylanilinu. Krystalizovaný vzorek taje při 83 až 84 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMF-d₇, 140 °C): 1,22 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 2,31 (s, 3H, C-6'- CH_3); 2,56 (kv, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 4,20 (s, rozdělený, 2H, Cl- $\text{CH}_2\text{-CO}$); 7,35, 7,42 [AB, 4H, HC(2,6), resp. HC(3,5)]; 7,40 [s, š, 1H, HC(5')], 7,53 [s, š, 1H, HC(3')].

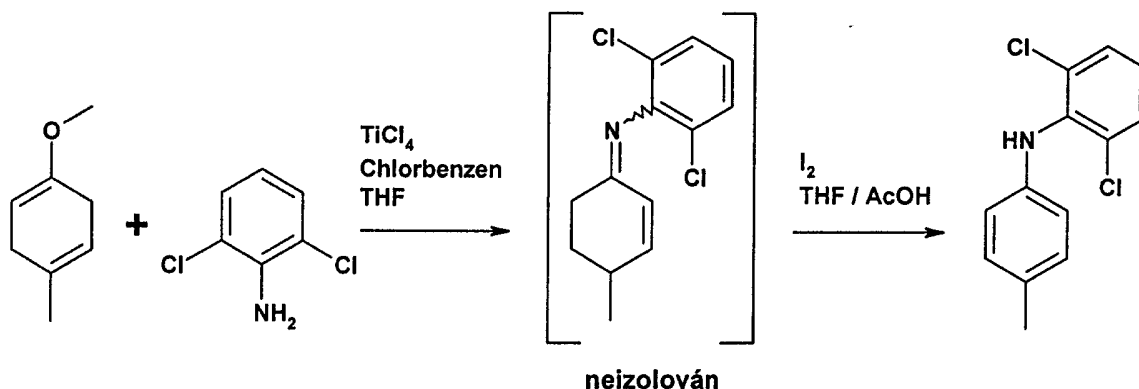
Sloučenina vzorce VIII se může alternativně připravit postupem, který zahrnuje kondenzaci 1-methoxy-4-methylcyklohexa-1,4-dienu nebo 1-methoxy-4-ethylcyklohexa-1,4-dienu s derivátem anilinu vzorce IV tak, jak byl definován výše. Získá se intermediát vzorce XIII nebo jeho tautomer,



který se bez izolace oxiduje za vzniku sloučeniny vzorce VII, tak jak je popsáno níže v Příkladu 4.

Příklad 4a

N-(2',6'-Dichlorfenyl)-4-methylanilin



a) Roztok 4,35 g 2,6-dichloranilinu ve 4 ml tetrahydrofuranu a 35 ml chlorbenzenu se ochladí na -40 až -45 °C. Při této teplotě se k roztoku přidá 5,09 g chloridu titaničitého a poté

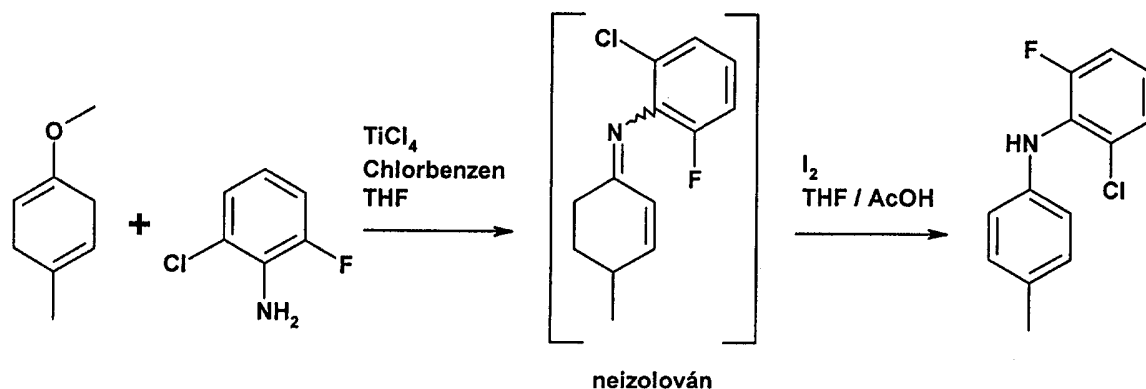
5,0 g 1-methoxy-4-methylcyklohexa-1,4-dienu. Reakční směs se ponechá ohřát na přibližně $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ a míchá se při této teplotě 2 hodiny. Poté se k reakční směsi po kapkách přidá roztok 10,18 g jodu ve 20 ml tetrahydrofuranu a 2,3 ml kyseliny octové a teplota se ponechá vzrůst na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs se míchá při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 hodinu a 16 hodin při $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Poté se k reakční směsi přidá 3,4 g jodu a míchání pokračuje dalších 24 hodin při $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce se ukončí nalitím reakční směsi na vodný siřičitan sodný (38 až 40 %) a 400 ml nasyceného roztoku uhličitanu sodného. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (1x 200 ml a 2x 100 ml), ethylacetátové vrstvy se spojí a promyjí 100 ml vody. Organická vrstva se suší bezvodým síranem sodným a vakuově odpaří. Získá se 11,44 g tmavé suspenze. Suspenze se rozpustí ve směsi hexanu a *terc*-butylmethyletheru a roztok se zfiltruje přes silikagel. Po odpaření rozpouštědla se získá 5,75 g surového produktu. Produkt se může přímo využít v následujícím kroku. Alternativně se dá vyčistit např. sloupcovou chromatografií na silikagelu s hexanem/*terc*-butylmethyletherem (9:1) jako eluentem. Získá se čistý N-(2',6'-dichlorfenyl)-4-methylanilin.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 300K) δ 2,31(s, 3H, CH_3), 3,6-4,8(široký signál, 1H, NH), 6,68 [d, $J=8\text{ Hz}$, 2H, H-C(2) a H-C(6)], 7,02-7,12 [m, 3H, H-C(3), H-C(5) a H-C(4')], 7,38 [d, $J=8\text{ Hz}$, 2H, H-C(3') a H-C(5')].

MS(EI): m/z 251(M^+), 216(M-Cl^+), 181(M-2Cl^+)

Příklad 4b

N-(2'-Chlor-6'-fluorfenyl)-4-methylanilin



Roztok 3,91 g 2-chlor-6-fluoranilinu ve 4 ml tetrahydrofuranu a 35 ml chlorbenzenu se ochladí na -40 až -45 °C. Při této teplotě se k roztoku přidá 5,09 g chloridu titaničitého a poté 5,0 g 1-methoxy-4-methylcyklohexa-1,4-dienu. Reakční směs se ponechá ohřát asi na -35 °C a míchá se při této teplotě 2 hodiny. Po kapkách se poté do reakční směsi přidá roztok 10,18 g jodu ve 20 ml tetrahydrofuranu a 2,3 ml octové kyseliny a teplota se nechá vzrůst na 0 °C. Směs se míchá 1 hodinu při 0 °C a 16 hodin při 25 °C. Poté se k reakční směsi přidá 3,4 g jodu a míchání pokračuje dalších 24 hodin při 25 °C. Reakce se nakonec ukončí nalitím reakční směsi na směs 250 ml vodného roztoku hydrogensířičitanu sodného (38 až 40 %) a 400 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného. Vodná vrstva se extrahuje ethyl-acetátem (1× 200 ml a 2× 100 ml), ethylacetátové podíly se spojí a promyjí 100 ml vody. Organická vrstva se suší bezvodým síranem sodným a vakuově odpaří. Získá se žlutá viskózní kapalina. Ta se rozpustí ve směsi hexanu a *tert*-butylmethyletheru a roztok se zfiltruje přes silikagel. Po odpaření rozpouštědla se získá 4,33 surového produktu. Produkt se může přímo použít v následujícím kroku. Alternativně se dá vyčistit např. sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití hexanuter-*tert*-butylmethyletheru (9:1) jako eluentu. Získá se čistý N-(2'-chlor-6'-fluorfenyl)-4-methylanilin.

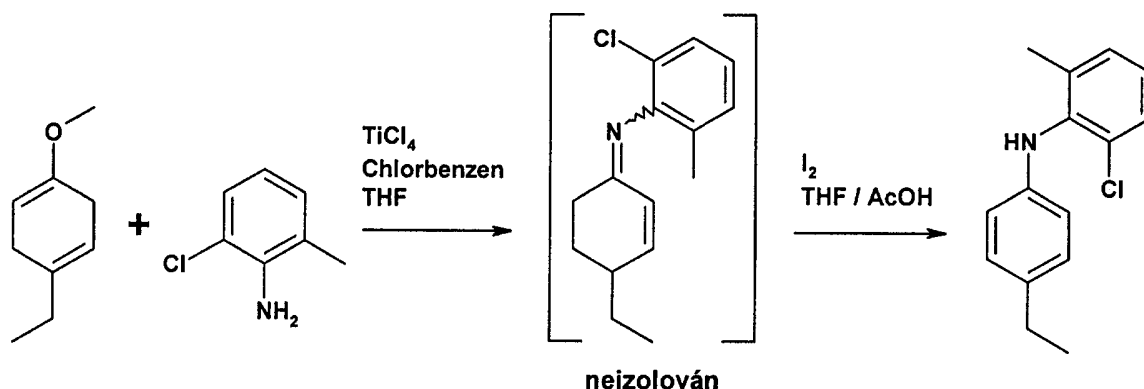
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 27 °C (300K)) δ 2,17(s, 3H, CH_3); 6,53 [dd, $J = 8,5\text{Hz}$, $J_{\text{H-F}} = 1,5\text{Hz}$, 2H, HC(2) a HC(6)], 6,94[d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H, HC(3) a HC(5)], 7,16[ddd, $J = 8,0\text{Hz}$, $J_{\text{H-F}} = 6,0\text{Hz}$,

1H, HC(4')], 7,25[ddd, $J = 8,0,1,5\text{Hz}$, $J_{\text{H-F}} = 8,0$, 1H, HC(5')]; 7,34[ddd, $J = 8,0,1,5\text{Hz}$, $J_{\text{H-F}} = 1,5$, 1H, HC(3')]; 7,63(s, 1H, NH).

MS(EI) m/z 235 (100, M^+), 200 (35, $(M-\text{Cl})^+$), 185 (55)

Příklad 4c

N-(2'-Chlor-6'-methylnfenyl)-4-ethylanilin



Roztok 3,0 g 2-chlor-6-methylanilinu ve 3,5 ml tetrahydrofuranu a 31 ml chlorbenzenu se ochladí na -40 až -45°C . Při této teplotě se k roztoku přidá 4,01 g chloridu titaničitého a poté 6,18 g 1-methoxy-4-ethylcyclohexa-1,4-dienu. Reakční směs se ponechá ohřát na přibližně -35°C a míchá se při této teplotě 3 hodiny. K reakční směsi se přidá roztok 8,06 g jodu v 16,4 ml tetrahydrofuranu a 1,8 ml octové kyseliny a teplota se nechá vzrůst na 0°C . Směs se míchá 30 minut při 0°C a 2 hodiny při 25°C . Poté se k reakční směsi přidá 2,68 g jodu a míchání pokračuje dalších 24 hodin při 25°C . Opět se přidá 2,68 g jodu a míchání pokračuje dalších 72 hodin při 25°C . Reakce se nakonec ukončí nalitím reakční směsi na směs 250 ml vodného roztoku siřičitanu sodného (38 až 40 %) a 450 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (1x 200 ml a 2x 100 ml), ethylacetátové podíly se spojí a promyjí 100 ml solanky. Organická vrstva se suší bezvodým síranem sodným a vakuově odpaří. Získá se tmavá viskózní kapalina. Ta se rozpustí v heptanu/toluenu a roztok se

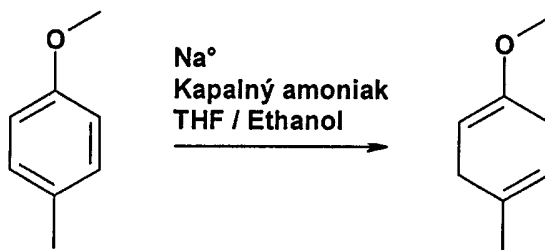
zfiltruje přes silikagel. Po odpaření rozpouštědla se získá 2,0 g surového produktu. Produkt se může přímo použít v následujícím kroku. Alternativně se dá vyčistit např. sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití heptanu/toluenu (7:3) jako eluentu. Získá se čistý N-(2'-chlor-6'-methylfenyl)-4-ethylanilin.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}, 27 \text{ }^\circ\text{C} (300\text{K})) \delta 1,24 \text{ (t, } J= 7,5 \text{ Hz, } 3\text{H, H}_3\text{C(8))}, 2,22 \text{ (s, } 3\text{H, H}_3\text{C-C(2'))}, 2,61 \text{ (kv, } J= 7,5 \text{ Hz, } 2\text{H, H}_2\text{C(7))}, 4,0\text{-}5,5 \text{ (široký signál, } 1\text{H, NH)}, 6,60 \text{ (podobný d, } J= 8 \text{ Hz, } 2\text{H, H-C(2) a H-C(6))}, 7,02\text{-}7,10 \text{ (m, } 3\text{H, H-C(3), H-C(5) a H-C(4'))}, 7,10\text{-}7,20 \text{ (m, } 1\text{H, H-C(3'))}, 7,33 \text{ (podobný d, } J= 9 \text{ Hz, } 1\text{H, H-C(5'))}.$

MS: m/z 245 (M^+), 230, 214, 194, 180.

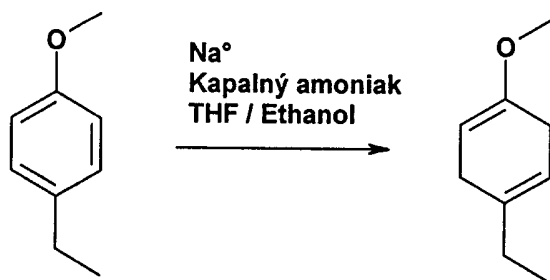
Výchozí látky pro Příklad 4 - 1-methoxy-4-methylcyklohexa-1,4-dien a 1-methoxy-4-ethylcyklohexa-1,4-dien - se připravují podle postupu popsaného v literatuře.

1-Methoxy-4-methylcyklohexa-1,4-dien



Příprava podle postupu popsaného v literatuře: G. S. R. Subba Rao, D. K. Banerjee, L. Uma Devi a Uma Sheriff, Australian Journal of Chemistry, 1992, 45, str. 187-203.

1-Methoxy-4-ethylcyklohexa-1,4-dien

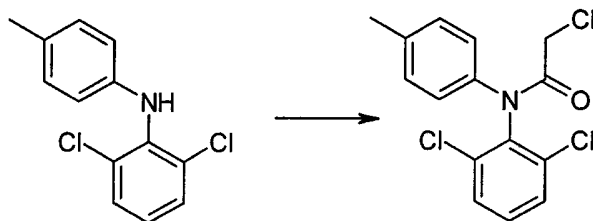


Sloučenina 4 se připravuje podle stejného postupu uvedeného výše pro 1-methoxy-4-methylcyklohexa-1,4-dien.

Produkty Příkladů 4 se přemění na odpovídající sloučeniny vzorce VII například tak, jak je popsáno v Příkladech 3 a níže uvedených Příkladech 5.

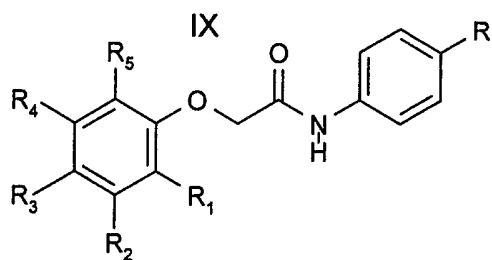
Příklad 5

N-(2',6'-Dichlorfenyl)-N-chloracetyl-4-methylanilin



4,86 g N-(2',6'-dichlorfenyl)-4-methylanilinu se reaguje s 3,92 g chloridu kyseliny chloroctové 2 hodiny při 90 °C. Po naředění toluenem se směs dvakrát promyje vodným roztokem uhličitanu sodného, 40% vodným roztokem hydrogensířičitanu sodného a vodou. Organická vrstva se suší (MgSO_4) a odpaří. Odparek se rekrystaluje z 12 g ethanolu a získá se 2,83 g N-(2',6'-dichlorfenyl)-N-chloracetyl-4-methylanilinu, teplota tání 129,5 až 130 °C.

Ještě další možností pro přípravu sloučenin vzorce VII je příprava postupem, který zahrnuje přesmyk Smilesova typu sloučeniny vzorce IX,

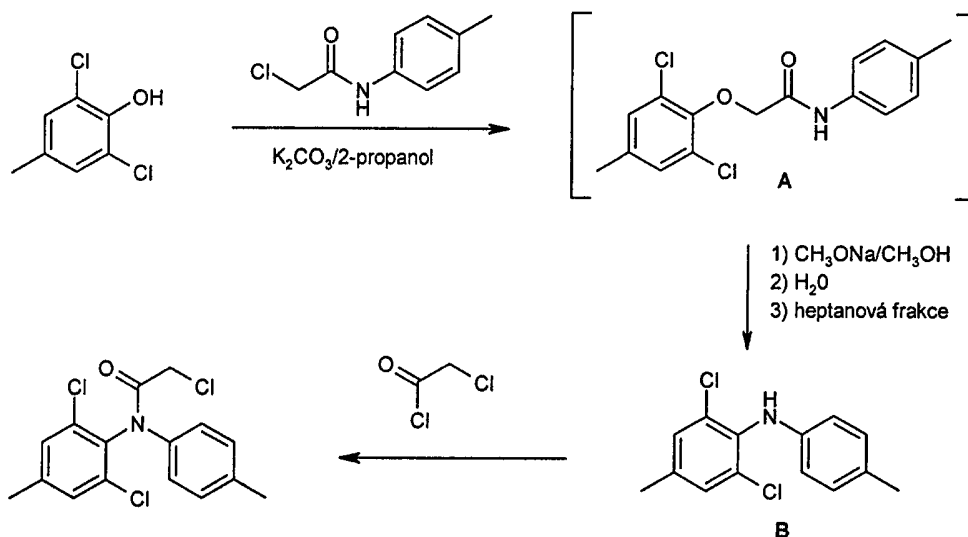


(IX)

při kterém vzniká výše definovaný intermediát vzorce VIII který se bez izolace přeměňuje na sloučeniny vzorce VII tak, jak je popsáno v níže uvedeném Příkladu.

Příklad 6a

N-(2',6'-Dichlor-4'-methylfenyl)-N-chloracetyl-4-methylanilin



12 g 2,6-dichlor-4-methylfenolu (67 mmol) se rozpustí ve 25 ml 2-propanolu a poté se přidá 10,5 g uhličitanu draselného (76 mmol) a 12,8 g amidu 2-chlor-N-(4-methylfenyl)octové kyseliny (70 mmol). Směs se 4 hod. zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po této době je již zcela vytvořena látka **A**: amid kyseliny 2-(2',6'-dichlor-4'-methylfenoxy)-N-(4-methylfenyl)octové. Pomalu se přidá 30% roztok 13,6 ml methoxidu sodného v methanolu a teplota se zvýší na asi 85 °C oddestilováním rozpouštědla. Směs se míchá další 2 hod., aby se vytvořila sloučenina **B**. Při 70 °C se přidá 25 ml vody a vznikne dvoufázový roztok. Spodní vrstva

se oddělí. Horní vrstva se zředí 20 ml heptanové frakce a promyje 2× 20 ml vody. Organická vrstva se oddělí a vakuově zahustí. Získá se N-(2',6'-dichlor-4'-methylyfenyl)-N-chloracetyl-4-methylanilin jako surový olej. GC/MS: 265(100,M⁺), 195(130).

Olej se zahřeje na 90 °C a reaguje se 6,5 ml chloridu kyseliny chloroctové. Po 2 hod. se směs zředí 60 ml 2-propanolu, ochladí na 20°C a naočkuje. Sražená suspenze se vychladí na 0 °C. Krystaly se oddělí filtrací, promyjí studeným 2-propanolem a vysuší. Získá se N-(2',6'-dichlor-4'-methylyfenyl)-N-chloracetyl-4-methylanilin. T.t. 140 až 141 °C.

¹H-NMR (DMF-d₇, 413K, 400 MHz) 2,33 (s, 3H, CH₃); 2,40 (s, 3H, CH₃); 4,18 (s, 2H, CH₂); 7,22 [d, 2H, HC(5) a HC(3)]; 7,38 [d, 2H, HC(2) a HC(6)]; 7,42 [s, 2H, HC(3') a HC(5')].

Příklad 6b

N-(2'-Chlor-6'-fluorfenyl)-N-chloracetyl-4-methylanilin

Použije se stejný postup jako v příkladu 6a, výchozí látkou je 2-chlor-6-fluorfenol.

T.t. 80 až 82 °C.

¹H-NMR (DMF-d₇, 393K, 400 MHz) 2,4 (s, 3H, CH₃); 4,3 (s, 2H, CH₂); 7,35 [d, 2H, HC(3) a HC(5)]; 7,43 [ddd, 1H, HC(5')]; 7,48 [d, 2H, HC(2) a HC(6)]; 7,55 [d, 1H, HC(3')]; 7,6 [ddd, 1H, HC(4')].

Příklad 6c

N-(2',3',6'-Trifluorfenyl)-N-chloracetyl-4-ethylanilin

Použije se stejný postup jako v příkladu 6a, výchozí látkou je 2,3,6-trifluorfenol a amid kyseliny 2-chlor-N-(4-ethylfenyl)octové. Surový intermediát N-(2',3',6'-trifluorfenyl)-4-ethylanilin se částečně čistí filtrací přes silikagel za použití toluenu jako eluentu.

T.t. 49 až 50 °C.

¹H-NMR(DMF-d7, 140 °C (413K), 400MHz) 1,24(t, 3H, CH₃); 2,70(kv, 2H, CH₂-CH₃); 4,25(s, 2H, CH₂-Cl); 7,20[m, 1H, HC(5')]; 7,34[d, 2H, HC(3) a HC(5)]; 7,42[d, 2H, HC(2) a HC(6)]; 7,46[m, 1H, HC(4')].

Příklad 6d

N-(2'-Chlor-6'-fluorfenyl)-N-chloracetyl-4-ethylanilin

Použije se stejný postup jako v příkladu 6a, výchozí látkou je 2-chlor-6-fluorfenol a amid kyseliny 2-chlor-N-(4-ethylfenyl)-octové.

T.t. 67 až 68 °C.

¹H-NMR (DMF-d7, 140 °C (413K), 500MHz) 1,23(t, 3H, CH₃); 2,68(kv, 2H, CH₂-CH₃); 4,20(s, 2H, CH₂-Cl); 7,29[d, 2H, HC(3) a HC(5)]; 7,34[m, 1H, HC(5')]; 7,43[d, 2H, HC(2) a HC(6)]; 7,48[m, 2H, HC(3') a HC(4')].

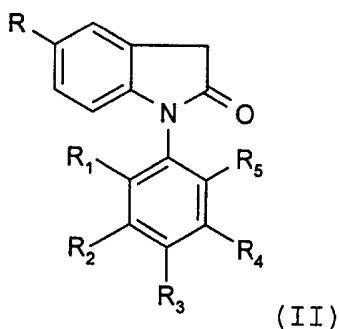
Příklad 6e

N-(2',6'-Dichlorfenyl)-N-chloracetyl-4-methylanilin

Použije se stejný postup jako v příkladu 6a, výchozí látkou je 2,6-dichlorfenol a amid kyseliny 2-chlor-N-(4-methylfenyl)octové. Na konci acetylační reakce se směs zředí malým množstvím toluenu (0,2 dílu), aby se předešlo ztuhnutí.

T.t. 129 až 130 °C. ¹H-NMR(DMF-d7, 120 °C (393K), 500Mz) 2,40(s, 3H, CH₃); 4,28(s, 2H, CH₂-Cl); 7,30[d, 2H, HC(3) a HC(5)]; 7,46[d, 2H, HC(2) a HC(6)]; 7,54[m, 1H, HC(4')]; 7,67[d, 2H, HC(3') a HC(5')].

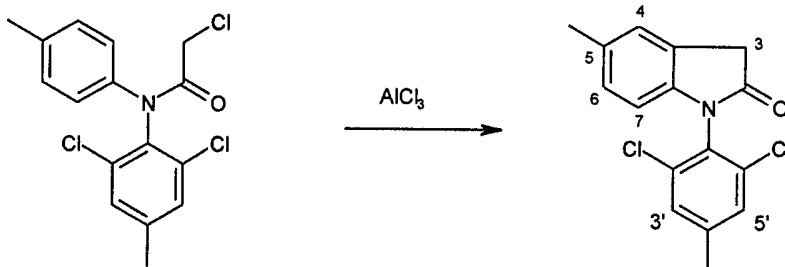
Sloučeniny vzorce VII se cyklizují za vzniku laktamů vzorce II,



jak je popsáno v Příkladu 7.

Příklad 7a

N-(2',6'-Dichlor-4'-methylfenyl)-5-methyloxindol



Směs 6,85 g N-(2',6'-dichlor-4'-methylfenyl)-N-chloroacetyl-4-methylanilinu (20 mmol) a 3,36 g chloridu hlinitého (26 mmol) se pomalu zahřívá na 160 až 170 °C a při této teplotě se udržuje 3 až 4 hod. Během této doby se tavenina probublává dusíkem. Směs se zředí 20 ml toluenu a přidá do 20 ml teplé vody. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou a odpaří. Odparek se krystalizuje z 20 ml 2-propanolu, získá se N-(2',6'-dichlor-4'-methylfenyl)-5-methyloxindol. T.t. 153 až 154 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500Mz, 27 °C (300K)) 2,29 [s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(5)$]; 2,41[s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(4')$]; 3,81(s, 2H, CH_2); 6,27 [d, 1H, HC(7)]; 7,00 [d, 1H, HC(6)]; 7,19 [s, 1H, HC(4)]; 7,58 [s, 2H, HC(3') a HC(5')].

Příklad 7b

N-(2'-Chlor-6'-fluorfenyl)-5-methyloxindol

Použije se stejný postup jako v příkladu 7a.

T.t. 137 až 138 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, 27 °C (300K)) 2,27 (s, 3H, CH₃); 3,83 (s, 2H, CH₂); 6,35 [d, 1H, HC(7)]; 7,01 [d, 1H, HC(6)]; 7,19 [s, 1H, HC(4)]; 7,52 [d, 1H, HC(5')]; 7,60 [d, 1H, HC(3')]; 7,63 [d, 1H, HC(4')].

Příklad 7c

N-(2',3',6'-Trifluorfenyl)-5-ethyloxindol

Použije se stejný postup jako v příkladu 7a. Po 4 hodinách reakce se přidá dalších 10 % chloridu hlinitého. Celkový reakční čas: 6 hod.

T.t. 171 až 172 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500Mz, 27 °C (300K)) 1,18 (t, 3H, CH₃); 2,60 [kv, 2H, CH₂-CH₃]; 3,89 [s, 2H, CH₂-CO]; 6,62 [d, 1H, HC(7)]; 7,09 [d, 1H, HC(6)]; 7,25 [s, 1H, HC(4)]; 7,46 [m, 1H, HC(5')]; 7,76 [m, 1H, HC(4')].

Příklad 7d

N-(2'-Chlor-6'-fluorfenyl)-5-ethyloxindol

Použije se stejný postup jako v příkladu 7c.

T.t. 129 až 130 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 27 °C (300K), 500Mz) 1,18 (t, 3H, CH₃); 2,59 [kv, 2H, CH₂-CH₃]; 3,86 (s, 2H, CH₂-CO); 6,39 [d, 1H, HC(7)]; 7,05 [d, 1H, HC(6)]; 7,24 [s, 1H, HC(4)], 7,59 [m, 1H, HC(5')]; 7,64 [m, 2H, HC(3') a HC(4')].

Příklad 7e

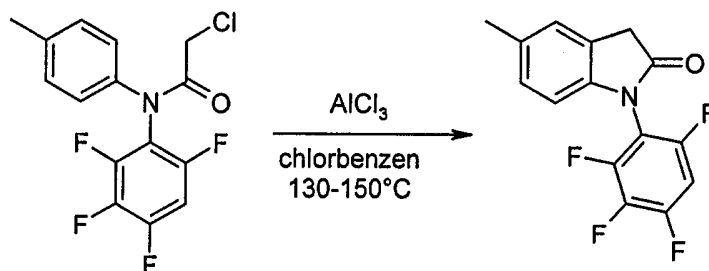
N-(2',6'-Dichlorfenyl)-5-methyloxindol

Použije se stejný postup jako v příkladu 7a.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz, 300K) 2,30 (s, 3H, CH₃); 3,85 (s, 2H, CH₂); 6,29 [d, 1H, HC(7)]; 7,02 [d, 1H, HC(6)]; 7,22 [s, 1H, HC(4)], 7,62 [t, 1H, HC(4')]; 7,76 [d, 2H, HC(3') a HC(5')].

Příklad 7f

N-(2',3',4',6'-Tetrafluorfenyl)-5-methyloxindol

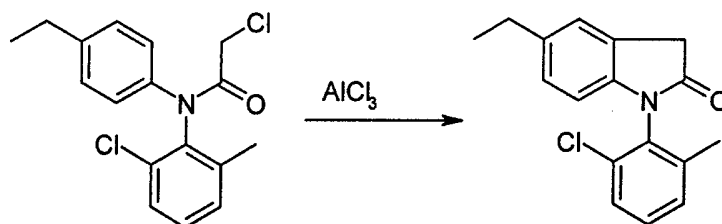


Roztok 0,97 g N-(2',3',4',6'-tetrafluorfenyl)-N-chloroacetyl-4-methylanilinu (2,97 mmol) v 2,5 g chlorbenzenu se reaguje s 1,05 g chloridu hlinitého a směs se za míchání zahřívá v olejové lázni (155 °C) 5 hodin a baňka se proplachuje dusíkem. Přidá se 30 ml toluenu a 20 ml vody a míchání pokračuje dalších 30 minut za pokojové teploty. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se promyje 2M roztokem chlorovodíkové kyseliny a vodou. Odpaření za sníženého tlaku poskytne 0,84 g pevné látky (2,85 mmol), která se rekrystaluje z 2-propanolu. Získá se čistý N-(2',3',4',6'-tetrafluorfenyl)-5-methyloxindol, t.t. 172 až 173 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 27 °C (300K), CDCl_3): 2,28 (s, 3H, CH_3); 3,65 [s, 2H, $\text{H}_2\text{C}(3)$]; 6,39 [d, 7,5Hz, 1H, $\text{HC}(7)$]; 6,85-7,0 [m, 1H, $\text{HC}(5')$]; 6,98 úd, 7,5Hz, 1H, $\text{HC}(6)$]; 7,09 [s, 1H, $\text{HC}(4)$].

Příklad 7g

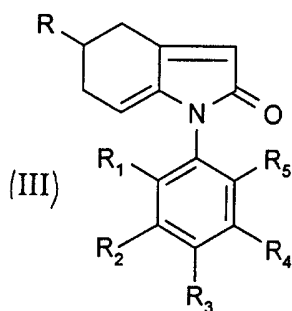
N-(2'-Chlor-6'-methylfenyl)5-methyloxindol



Do baňky se předloží 2,08 g N-(2'-chlor-6'-methylyfenyl)-N-chlor-acetyl-4-ethylanilinu a 1,16 g chloridu hlinitého. Baňka se propláchne dusíkem. Baňka se umístí na olejovou lázeň (155 až 160 °C) a směs se míchá v proudu dusíku po 4,5 hod. Směs se mírně ochladí asi na 100 °C, přidá se 30 ml toluenu a 20 ml 1M roztoku HCl a míchá se po 30 minut, zatímco teplota postupně klesá. Po oddělení vrstev se organická vrstva promyje 1M roztokem HCl a vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se chromatografuje na 86 g silikagelu za použití toluenu obsahujícího 5 až 20 % isopropyl-acetátu jako eluentu. Získá se produkt uvedený v názvu.

T.t. 125 až 126 °C.

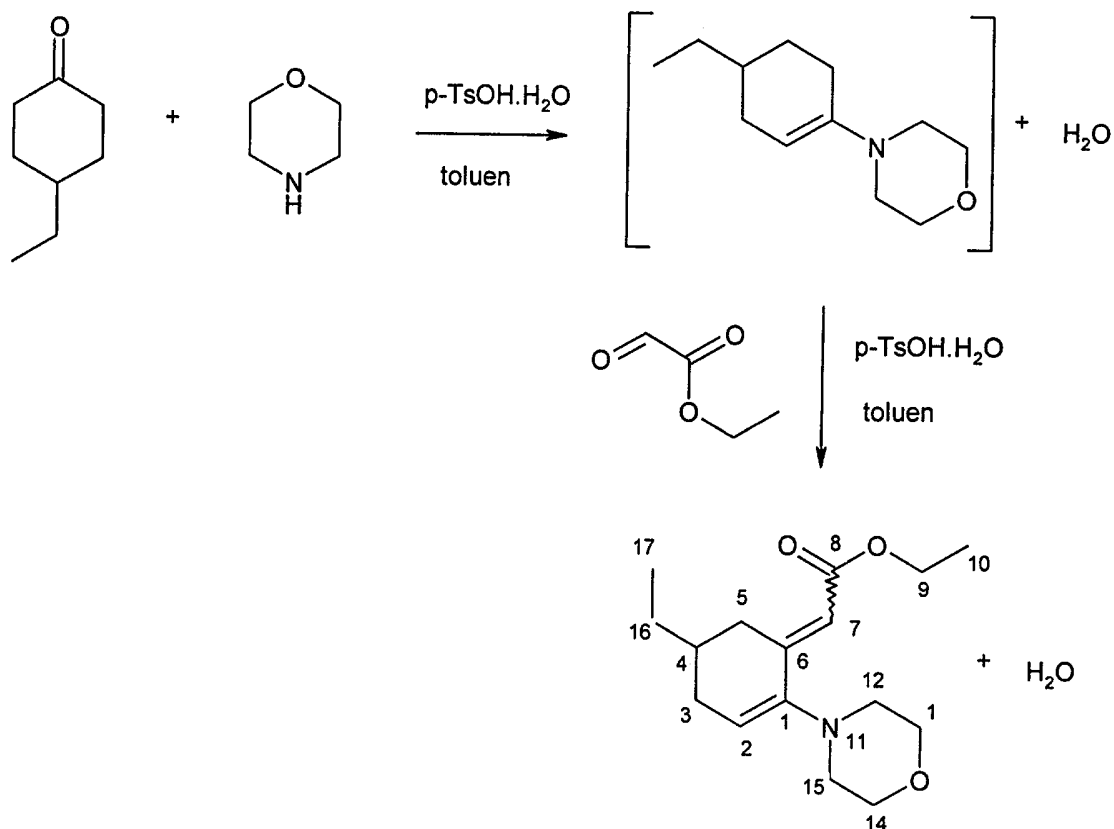
Další možností přípravy laktamů vzorce VII je oxidace nenasyčeného laktamu vzorce III,



který se může připravit například tak, jak je popsáno v Příkladu 8.

Příklad 8

Ethylester kyseliny (5-ethyl-2-morfolin-4-yl-cyklohex-2-enylden)octové



91,6 g 4-ethylcyklohexanonu, 73,6 g morfolinu a 2 g monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny se rozpustí ve 400 ml toluenu. Směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem a vzniklá voda se odděluje separátorem. Po uplynutí asi 24 hod. se reakční směs ochladí na 100 °C a přidá se 2 g p-toluensulfonové kyseliny a poté 157,22 g ethylesteru kyseliny glyoxylové v průběhu 30 minut. Směs se znovu zahřívá k varu pod zpětným chladičem po 5 hodin a ponechá vychladnout na 22 °C. Rozpouštědlo se vakuově odpaří a surový produkt se vakuově destiluje při 140 až 150 °C/9,5 Pa ($9,5 \cdot 10^{-2}$ mbar).

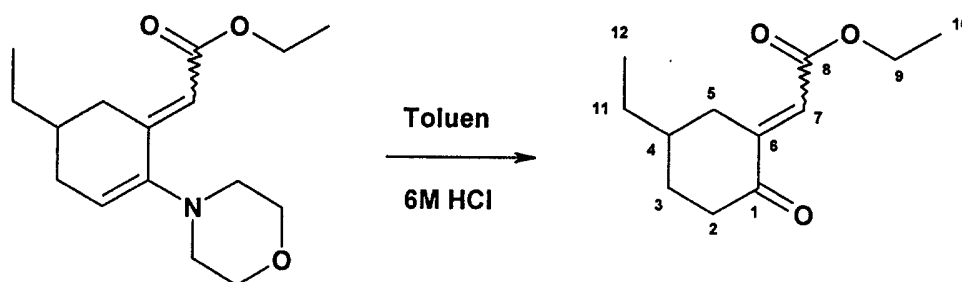
¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz, 4 °C (277K)) δ 0,896 ppm (t, J= 7 Hz, 3H, H₃C(17)), 1,277 (t, J= 7 Hz, 3H, H₃C(10)), 1,20-1,45 (m, 2H, H₂C(16)), 1,50-1,62 (m, 1H, H-C(4)), 1,876 (ddd, J₁= 18 Hz, J₂= 9 Hz, J₃= 3 Hz, 1H, H-C(3)), 2,13 (m, 1H, H-C(5)), 2,35 (dt, J₁= 17 Hz, J₂= 5 Hz, 1H, H-C(3)), 2,55-2,65 (m, 2H, H-C(12) a H-C(15)), 2,72-2,80 (m, 2H, H-C(12) a H-C(15)), 3,55 (dm, J= 15Hz, 1H, H-C(5)), 3,74 (m, 4H, H₂C(13) a H₂C(14)), 4,152 (kv, J= 7 Hz, 2H, H₂C(9)), 5,46 (dd, J₁= 5Hz, J₂= 3Hz, 1H,

H-C(2)), 6,17 (široký s, 1H, H-C(7)). Přiřazeno podle číslování uvedeného u vzorce.

IČ (film): silná absorpce u 2960, 1710, 1624, 1609, 1191, 1156 a 1120 cm^{-1} .

MS(EI): m/z 279 (M^+), 250 ($M-C_2H_5$)⁺, 234, 206 ($M-CO_2C_2H_5$)⁺, 176, 164, 135, 84.

b) Syntéza ethylesteru (5-ethyl-2-exo-cyklohexyliden)octové kyseliny



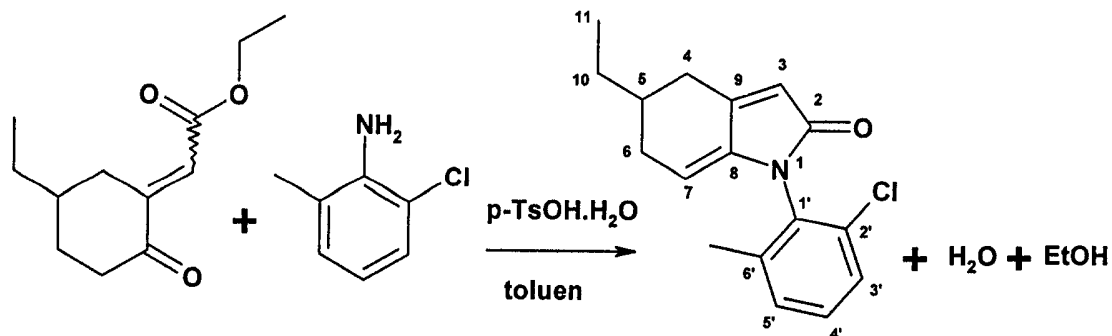
10 g ethylesteru [5-ethyl-2-morfolin-4-yl-cyklohex-2-enyliden]-octové kyseliny se rozpustí ve 20 ml toluenu. Po kapkách se přidá 12 ml 6 M roztoku HCl za intenzivního míchání a reakční směs se míchá dalších 60 minut při 22 °C. Organická vrstva se oddělí a dvakrát promyje 25 ml vody. Spojené vodné podíly se extrahují 25 ml toluenu. Spojené toluenové vrstvy se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se vakuově odpaří. Získá se 6,72 g ethylesteru kyseliny [5-ethyl-2-oxo-cyklohexyliden]-octové jako oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz, 4 °C (277K)) δ 0,935 ppm (t, $J=7$ Hz, 3H, $\text{H}_3\text{C}(12)$), 1,259 (t, $J=7$ Hz, 3H, $\text{H}_3\text{C}(10)$), 1,31-1,45 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(11)$), 1,46-1,55 (m, 1H, H-C(5)), 1,59-1,69 (m, 1H, H-C(4)), 1,97-2,04 (m, 1H, H-C(5)), 2,296 (ddd, $J=17$ Hz, 11 Hz a 3Hz, 1H, H-C(3)), 2,383 (m, 1H, H-C(6)), 2,615 (dt, $J=17$ a 4 Hz, 1H, H-C(6)), 3,57 (dm, $J=17$ Hz, 1H, H-C(3)), 4,17 (kv, $J=7$ Hz, 2H, $\text{H}_2\text{C}(9)$), 6,42 (m, 1H, H-C(7)). Přiřazeno podle číslování uvedeného u vzorce.

IČ (film): silná absorpce 1719, 1698 a 1200 cm^{-1} .

MS (EI): m/z 210 (M^+), 164 ($M-C_2H_5OH$)⁺, 135.

c) Syntéza 1-(2-chlor-6-methylfenyl)-5-ethyl-1,4,5,6-dihydro-indol-2-onu



3,45 g 2-chlor-6-methylanilinu se rozpustí ve 26 ml toluenu. Přidá se 0,227 g monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny a směs se zahřeje k refluxu. Po kapkách se během 75 minut přidá roztok 5,0 g ethylesteru (5-ethyl-2-oxo-cyklohexyliden)octové kyseliny ve 13 ml toluenu. Vzniklá voda se odebírá pomocí separátoru. Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 15 hodin, během kterých se kondenzující rozpouštědlo často odebírá a nahrazuje čerstvým toluenem. Zpracování začíná ochlazením na 22°C a přidáním 70 ml nasyceného roztoku uhličitanu sodného za intenzivního míchání. Vrstvy se oddělí a toluenová vrstva se promyje 5 % vodným roztokem kyseliny citronové a nakonec 10 % roztokem chloridu sodného ve vodě. Vodné vrstvy se extrahují 70 ml toluenu a toluenové extrakty se spojí. Rozpouštědlo se vakuově odpaří a získá se 7,1 g surového produktu jako velmi viskózního oleje. Analytický vzorek surového produktu se dá získat přečištěním chromatografií na silikagelu za použití toluenu/ethyl-acetátu (9:1) jako eluentu. Získá se čistý 1-(2-chlor-6-methylfenyl)-5-ethyl-1,4,5,6-dihydro-indol-2-on.

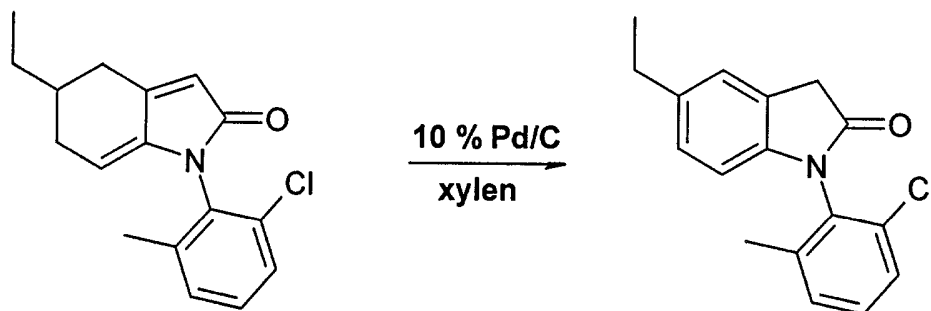
¹H-NMR (d₆-DMSO, 400MHz, 27 °C) 300K) δ 0,894 ppm (t, J= 7Hz, 3H, H₃C(11)), 1,34-1,43 (m, 2H, H₂C(10)), 1,70-1,82 (m, 1H, H-C(5)), 1,90-2,02 (m, 1H, H-C(6)), 2,038 (s, 3H, H₃C(6')), 2,28-2,40 (m, 2H, H-C(4) a H-C(6)), 2,87 (dd, J₁= 17Hz a J₂= 4 Hz, 1H, H-C(4)), 5,14 (m, 1H, H-C(7)), 5,96 (široký s, 1H, H-C(3)),

7,3-7,5 (m, 3H, H-C(3'), H-C(4'), H-C(5')). Přiřazeno podle číslování uvedeného u vzorce.

IČ (film): silná absorpce u 1703, 1660 a 1476 cm^{-1} .

MS (EI): m/z 287 (M^+), 272 ($M-\text{CH}_3$) $^+$, 258 ($M-\text{C}_2\text{H}_5$) $^+$, 252 ($M-\text{Cl}$) $^+$.

d) Syntéza N-(2-chlor-6-methylfenyl)-5-ethyl-oxindolu



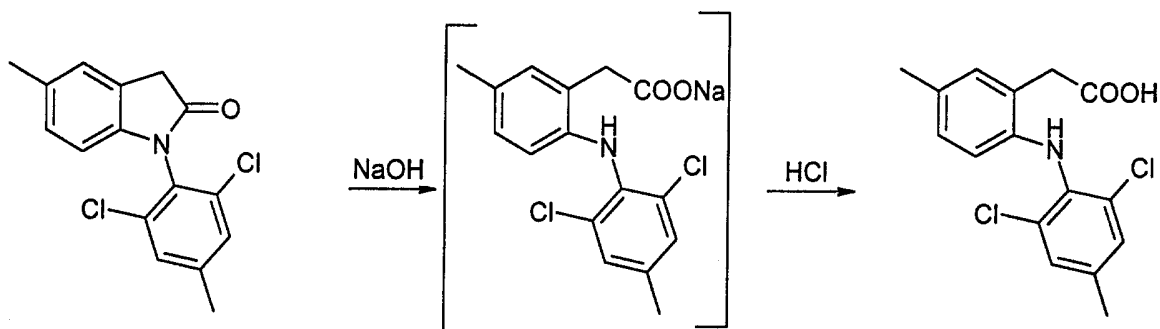
1-(2-chlor-6-methylfenyl)-5-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-indol-2-on se dá oxidovat klasickými metodami, např. 10 % Pd/C ve vroucím xylenu. Získá se N-(2-chlor-6-methylfenyl)-5-ethyl-oxindol.

$^1\text{H-NMR}$ a MS spektra viz příklad 7g.

Laktamy vzorce II definované výše se mohou převést na sloučeniny vzorce I definované výše například tak, jak je popsáno níže v Příkladu 9.

Příklad 9a

5-Methyl-2-(2',6'-dichlor-4'-methylanilin)fenyloctová octová kyselina



Směs 1,5 g N-(2',6'-dichlor-4'-methylfenyl)-5-methyloxindolu, 18

ml ethanolu a 1 ml vody se zahřeje k varu pod zpětným chladičem. Pomalu se přidá 1,9 g 30 % roztoku hydroxidu sodného a reflux pokračuje 4 až 5 hod. Roztok se ochladí na asi 40 °C a pomalu se přidá roztoku 1,5 g koncentrované kyseliny chlorovodíkové ve 12 ml vody až do pH 3 až 4. Vzniklá suspenze se ochladí na 20 °C. Krystaly se oddělí filtrací, promyjí vodou a vysuší. Získá se 5-methyl-2-(2',6'-dichlor-4'-methylanilin)fenyloctová kyselina.

T.t. 179 až -182 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 27 °C (300K), 500Mz) 2,22[s, 3H, CH₃-C(5)]; 2,32[s, 3H, CH₃-C(4')]; 3,67(s, 2H, CH₂); 6,18[d, 1H, HC(3)], 6,87[s, d, 1H, HC(4)]; 6,97(s, 1H, NH); 7,02[s, 1H, HC(6)]; 7,36[s, 2H, HC(3') a HC(5')]; 12,68 (široký s, 1H, COOH).

Příklad 9b

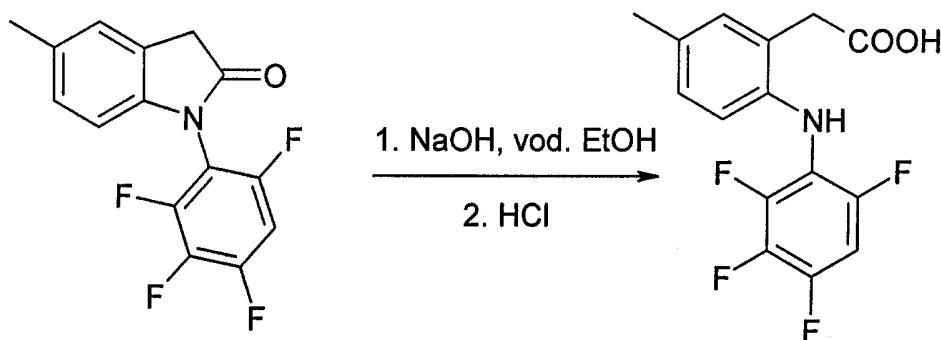
5-Methyl-2-(2'-chlor-6'-fluoranilino)fenyloctová kyselina

Použije se stejný postup jako v Příkladu 9a.

T.t. 152 až 154 °C ¹H-NMR(DMSO-d₆, 500MHz, 27 °C (300K)) δ 2,21 (s, 3H, CH₃), 3,64(s, 2H, CH₂); 6,42[dd, 1H, HC(3)], 6,90[dd, 1H, HC(4)], 7,01[d, 1H, HC(6)], 7,09(s, 1H, NH), 7,09[ddd, 1H, HC(4')], 7,23[ddd, 1H, HC(5')], 7,34[ddd, 1H, HC(3')], 12,67(s, 1H, COOH).

Příklad 9c

5-Methyl-2-(2',3',4',6'-tetrafluoranilino)fenyloctová kyselina



Suspenze 350 mg N-(2',3',4',6'-tetrafluorfenyl)-5-methyloxindolu ve 20 ml ethanolu a 5 ml vody se odplyňuje proudem dusíku po 1,5 hod. Přidá 260 mg 30% vodného roztoku hydroxidu sodného a směs se zahřívá k refluxu 6,5 hodiny. Většina ethanolu se pak odstraní destilací, směs se ochladí na teplotu prostředí a pomalu se přidá 1,05 g 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové, aby pH dosáhlo asi 3. Sraženina se pak zfiltruje, promyje ethanollem/vodou (1:1) a vysuší ve vakuu za teploty prostředí. Získá se produkt uvedený v názvu.

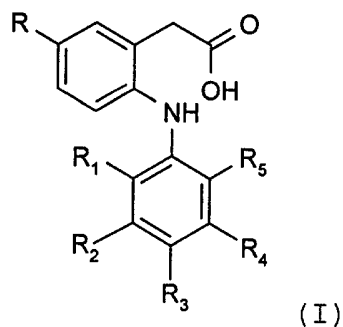
T.t. 145 až 146 °C.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): 2,23 (s, 3H, CH₃); 3,65 (s, 2H, CH₂-COO); 6,55 [s, 1H, HC(3)]; 6,92 [d, 1H, HC(4)]; 7,00 [s, 1H, HC(86)]; 7,20 (s, 1H, NH); 7,50 [m, 1H, HC(5')].

Podobně se ostatní laktamy vzorce II přeměňují na sloučeniny vzorce I, v podstatě tak, jak je uvedeno výše.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

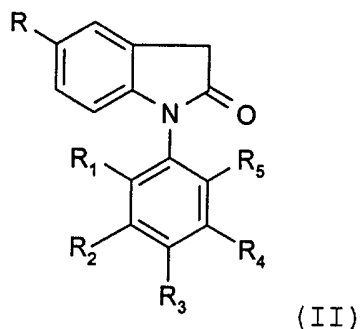
1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, nebo jejího farmaceuticky přijatelného předlékového esteru,



- kde R je methylová skupina nebo ethylová skupina
- R₁ je atom chloru nebo fluoru
- R₂ je atom vodíku nebo atom fluoru
- R₃ je atom vodíku, fluoru nebo chloru nebo methylová skupina, ethylová skupina, methoxylová skupina, ethoxylová skupina nebo hydroxylová skupina
- R₄ je atom vodíku nebo fluoru a
- R₅ je atom chloru nebo fluoru nebo trifluormethylová skupina nebo methylová skupina,

za předpokladu, že R₁, R₂, R₄ a R₅ nejsou všechny atomy fluoru když R je ethylová skupina a R₃ je atom vodíku,

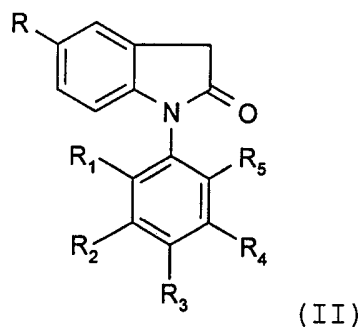
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se štěpí laktam vzorce II,



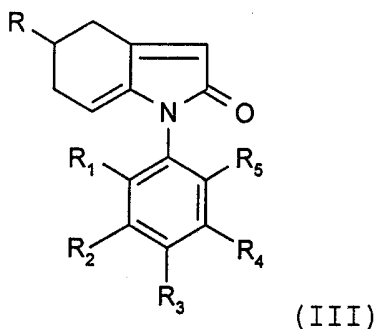
kde všechny symboly mají shora uvedený význam, pomocí báze; a ve výše uvedeném způsobu se, pokud je to vhodné, dočasně chrání kterékoliv interferující reaktivní skupiny a pak se izoluje výsledná sloučenina podle vynálezu; a, pokud je to vhodné, převede se volná karboxylová kyselina vzorce I na její farmaceuticky přijatelný ester; a/nebo, pokud je to vhodné, volná kyselina vzorce I se převede na sůl nebo výsledná sůl na volnou kyselinu nebo na jinou sůl.

2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že zahrnuje:

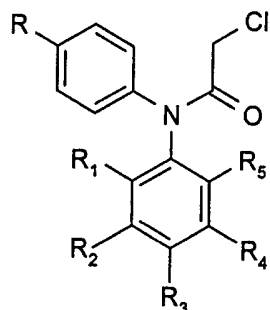
a) způsob přípravy laktamu vzorce II,



kdy se oxiduje laktam vzorce III

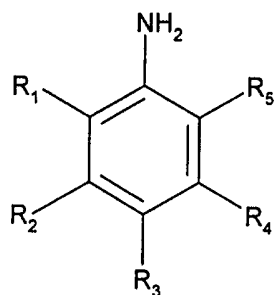


b) způsob přípravy laktamu vzorce II tak jak je definován ve výše uvedeném bodě a), kdy se cyklizuje sloučenina vzorce VII



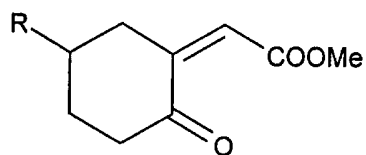
(VII)

c) způsob přípravy sloučeniny vzorce III definované výše, kdy se kondenzuje derivát anilinu vzorce IV



(IV)

s derivátem cyklohexanonu vzorce Va nebo amino substituovaným derivátem cyklohexenu vzorce Vb,



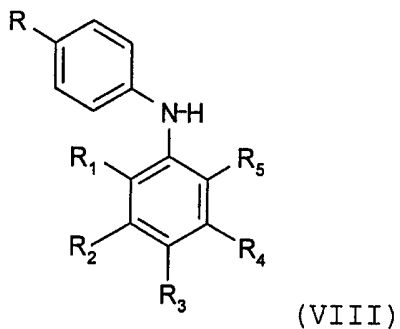
(Va)



(Vb)

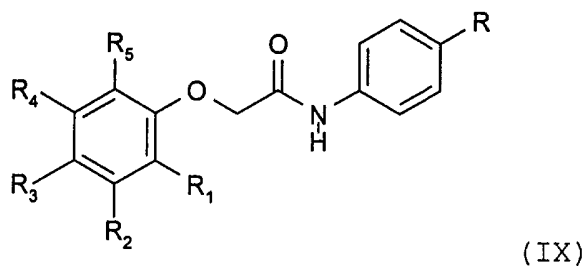
kde R je ethylová skupina nebo methylová skupina a R' je nižší alkylová skupina nebo jí podobná skupina nebo NR'₂ tvoří kruh jako v piperidinu nebo morfolinu

d) způsob přípravy sloučeniny vzorce VII, kdy se N-acyluje difenylamin vzorce VIII

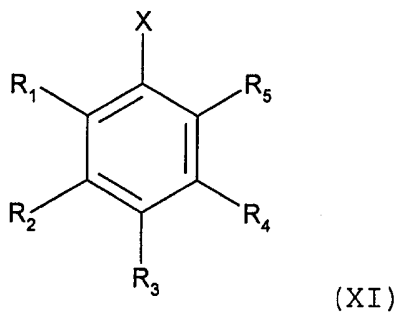


chloridem kyseliny halogenoctové

- e) způsob přípravy sloučeniny vzorce VIII, kdy se přesmykuje a hydrolyzuje sloučenina vzorce IX



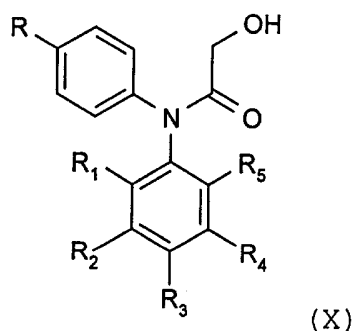
- f) způsob přípravy sloučeniny vzorce VIII, kdy se kondenzuje halogenbenzenový derivát vzorce XI s p-toluidinem nebo 4-ethylanilinem,



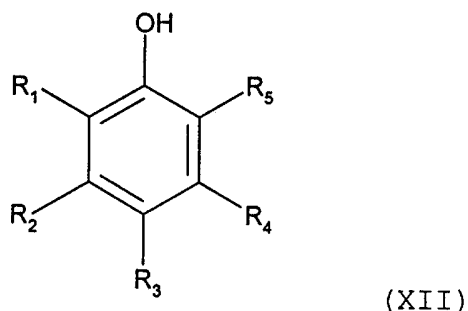
kde X je atom halogenu

- g) způsob přípravy sloučeniny vzorce VIII definované výše v bodě d), kdy se kondenzuje anilinový derivát vzorce IV definovaný výše v bodě c) se 4-bromtoluenem nebo 1-ethyl-4-brombenzenem

- h) způsob přípravy sloučeniny vzorce VIII definované výše v bodě d), kdy se štěpí sloučeniny vzorce X

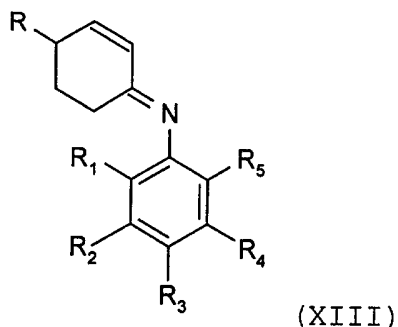


- i) způsob přípravy sloučeniny vzorce X definované výše v bodě h), kdy se přesmykuje sloučenina vzorce IX definovaná výše v bodě e)
- j) způsob přípravy sloučeniny vzorce IX definované výše v bodě e), kdy se alkyluje sloučenina vzorce XII



amidem kyseliny 2-chlor-N-(4-methylfenyl)octové nebo amidem kyseliny 2-chloro-N-(4-ethylfenyl)octové

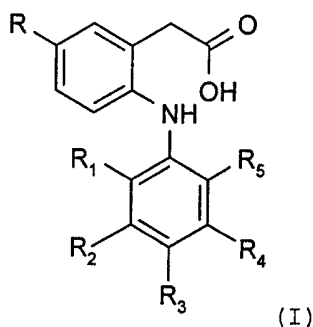
- k) způsob přípravy sloučeniny vzorce VIII definované výše v bodě d), kdy alkylace sloučeniny vzorce XII definovaný výše v bodě j) amidem kyseliny 2-chlor-N-(4-methylfenyl)octové nebo amidem kyseliny 2-chlor-N-(4-ethylfenyl)octové je následována přesmykem a štěpením
- l) způsob přípravy sloučeniny vzorce VIII definované výše v bodě d), kdy se oxiduje odpovídající sloučenina vzorce XIII nebo její tautomer



- m) způsob přípravy sloučeniny vzorce XIII definované výše v bodě l), kdy se kondenzuje 1-methoxy-4-methylcyklohexa-1,4-dien nebo 1-methoxy-4-ethyl-cyklohexa-1,4-dien s derivátem anilinu vzorce IV definovaným výše v bodě c) a
- n) způsob přípravy sloučeniny vzorce VIII definované výše v bodě d), kdy kondenzace 1-methoxy-4-methylcyklohexa-1,4-dienu nebo 1-methoxy-4-ethyl-cyklohexa-1,4-dienu s derivátem anilinu vzorce IV definovaným výše v bodě c) je následována oxidací,

kde všechny symboly mají význam uvedený v nároku 1.

3. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1



v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije jeden nebo více postupů a) až n) definovaných v nároku 2 a popřípadě postup podle nároku 1.

4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se připraví následující sloučeniny:

5-methyl-2-(2',4'-dichlor-6'-methylanilino)fenyloctová kyselina;

- 5-methyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoranilino)fenyloctová kyselina;
- 5-methyl-2-(2',3',4',6'-tetrafluoranilino)fenyloctová kyselina;
- 5-methyl-2-(2',6'-dichloranilino)fenyloctová kyselina;
- 5-methyl-2-(2',6'-dichloranilino)fenyloctan draselný;
- 5-methyl-2-(2',6'-dichloranilino)fenyloctan sodný;
- 5-methyl-2-(2'-chlor-6'-fluoranilino)fenyloctová kyselina;
- 5-methyl-2-(2',6'-dichlor-4'-methylanilino)fenyloctová kyselina;
- 5-methyl-2-(2'-chlor-6'-methylanilino)fenyloctová kyselina;
- 5-methyl-2-(2',4'-difluor-6'-methylanilino)fenyloctová kyselina;
- 5-methyl-2-(2'-fluor-4',6'-dichloranilino)fenyloctová kyselina;
- 5-methyl-2-(2'-chlor-4'-fluor-6'-methylanilino)fenyloctová kyselina;
- 5-ethyl-2-(2'-fluor-6'-chloranilino)fenyloctová kyselina;
- 5-ethyl-2-(2'-chlor-6'-methylanilino)fenyloctová kyselina;
- 5-ethyl-2-(2',3',6'-trifluoranilino)fenyloctová kyselina;
- 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluor-4-ethoxy-anilino)fenyloctová kyselina;
- 5-ethyl-2-(2'-chlor-4',6'-difluoranilino)fenyloctová kyselina;
- 5-ethyl-2-(2',4'-dichlor-6'-fluoranilino)fenyloctová kyselina;
- 5-ethyl-2-(2',4'-dichlor-6'-methylanilino)fenyloctová kyselina;
- 5-ethyl-2-(2'-fluor-4'-chlor-6'-methylanilino)fenyloctová kyselina;

5-ethyl-2-(2',4'-difluor-6'-methylanilino)fenyloctová kyselina;

5-ethyl-2-(2'-chlor-4'-fluor-6'-methylanilino)fenyloctová kyselina;

5-methyl-2-(2'-chlor-4'-hydroxy-6'-fluoranilino)fenyloctová kyselina;

5-methyl-2-(2'-fluor-6'-trifluormethylanilino)fenyloctová kyselina;

5-methyl-2-(2',4'-dichlor-6'-trifluormethylanilino)fenyloctová kyselina;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo farmaceuticky přijatelné předlékové estery.

5. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se připraví následující sloučeniny:

5-methyl-2-(2',3',4',6'-tetrafluoranilino)fenyloctová kyselina;

5-methyl-2-(2',6'-dichloranilino)fenyloctová kyselina;

5-methyl-2-(2'-chlor-6'-fluoranilino)fenyloctová kyselina;

5-methyl-2-(2',6'-dichlor-4'-methylanilino)fenyloctová kyselina;

5-methyl-2-(2'-chlor-6'-methylanilino)fenyloctová kyselina;

5-methyl-2-(2'-chlor-4'-fluor-6'-methylanilino)fenyloctová kyselina;

5-ethyl-2-(2'-fluor-6'-chloranilino)fenyloctová kyselina;

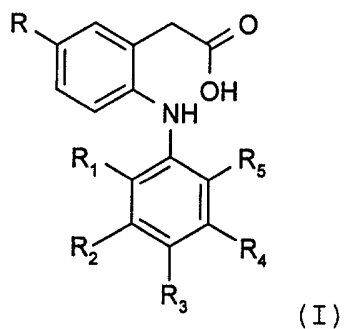
5-ethyl-2-(2'-chlor-6'-methylanilino)fenyloctová kyselina;

5-ethyl-2-(2',3',6'-trifluoranilino)fenyloctová kyselina;

5-ethyl-2-(2',4'-dichlor-6'-methylanilino)fenyloctová kyselina,

jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich farmaceuticky přijatelné předlékové estery.

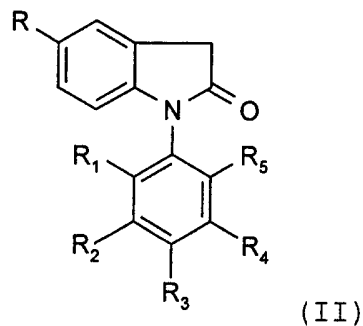
6. Sloučenina obecného vzorce I definovaná v nároku 1,



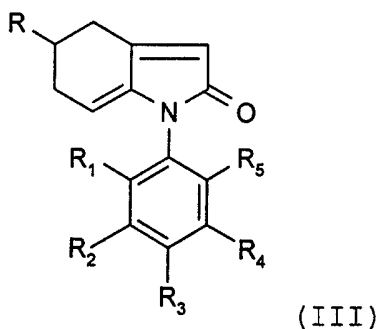
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl a její farmaceuticky přijatelný předlékový ester, pokud se připraví postupem definovaným v nároku 3.

7. Sloučenina vybraná ze skupiny, kterou tvoří

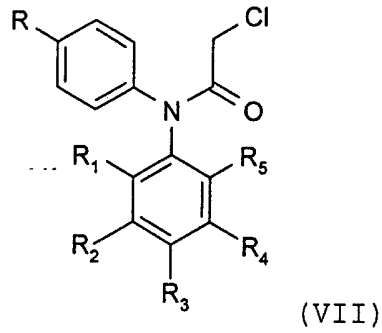
a) sloučenina vzorce II



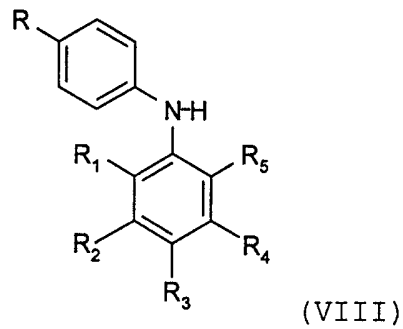
b) sloučenina vzorce III



c) sloučenina vzorce VII

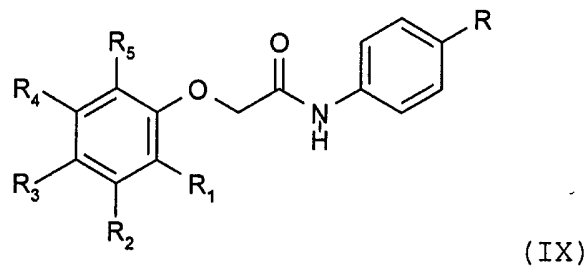


d) sloučenina vzorce VIII

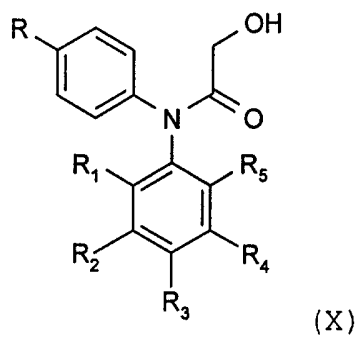


za předpokladu, že R není methylová skupina když R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 jsou všechny atomy fluoru;

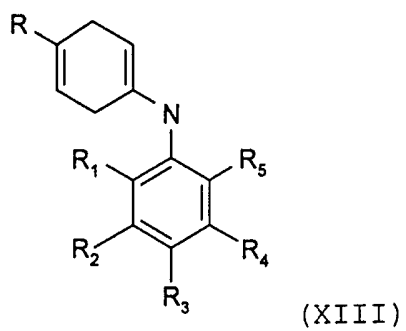
e) sloučenina vzorce IX



f) sloučenina vzorce X



g) sloučenina vzorce XIII



kde všechny symboly jsou stejné jako je definováno v nároku 1.