



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57029 (13) C2

(51) 7 C07D307/38,407/04, A61K31/34

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ФЕНІЛЬНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ, ПРИДАТНИХ ЯК ІНГІБІТОРИ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ-2

1

2

(21) 99020607

(22) 27 06 1997

(24) 16 06 2003

(86) PCT/US97/11466, 27 06 1997

(31) 60/021,200

(32) 03 07 1996

(33) US

(31) 9615867 0

(32) 29 07 1996

(33) GB

(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р

(72) Десмонд Річард, US, Доллінг Ульф Х., US, Фрей Лайза Ф., US, Тілльєр Річард Д., US, Тшаєн Девід М., US

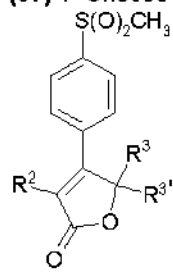
(73) МЕРК ЕНД КО, ІНК, US

(56) WO 8415832 A, 21 07 1984

WO 9518799 A, 13 07 1995

US 5474995 A, 12 12 1995

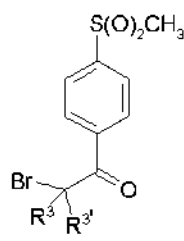
(57) 1 Способ получения соединений формулы 1

где R² является моно- или дизамещенным фенилом, где заместитель выбран из группы, включающей

- (1) водород,
- (2) галоген,
- (3) C₁₋₆-алкокси,
- (4) C₁₋₆-алкилтио,
- (5) CN,
- (6) CF₃ и
- (7) C₁₋₆-алкил,

R³ и R^{3'} независимо выбраны из водорода и C₁₋₄-алкила,

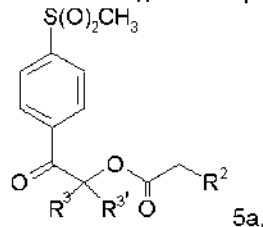
который заключается в том, что осуществляют (b4) взаимодействие в N,N-диметилформамиде соединения формулы 2



с фенилуксусной кислотой формулы



в присутствии неорганического основания с получением соединения формулы 5a



(b5) обработку в полярном апротонном растворителе соединения формулы 5a органическим основанием с получением соединения формулы 1

2 Способ по п. 1, где неорганическим основанием является гидроксид натрия

3 Способ по п. 1, где полярным апротонным растворителем является N,N-диметилформамид

4 Способ по п. 1, где после стадии (b5) осуществляют кристаллизацию при температуре примерно от 40 до 60°C

5 Способ по п. 1, где

R² является моно- или дизамещенным фенилом, где заместитель выбран из группы, включающей

- (1) водород,
- (2) галоген,
- (3) метокси,
- (4) метил,

оба R³ и R^{3'} являются водородом или метилом6 Способ по п. 1, где R² является моно- или дизамещенным фенилом, где заместитель выбран из группы, включающей

- (1) водород,
- (2) галоген,

оба R³ и R^{3'} являются водородом или метилом

(13) C2

(11) 57029

(19) UA

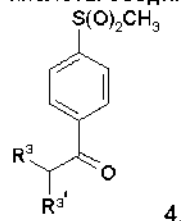
7 Способ по п 1, где соединением формулы 1 является

(a) 5, 5-диметил-3-(3-фторфенил)-4-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-(5H)фуранон или

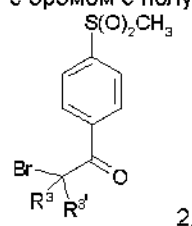
(b) 3-фенил-4-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-(5H)-фуранон

8 Способ по п 1, включающий

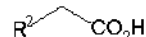
(b3) взаимодействие в водном растворе уксусной кислоты соединения формулы 4



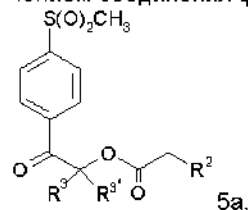
с бромом с получением соединения формулы 2



(b4) взаимодействие в N,N-диметилформамиде соединения формулы 2 с фенилуксусной кислотой формулы

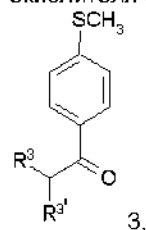


в присутствии неорганического основания с получением соединения формулы 5a

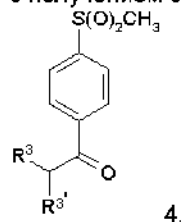


(b5) обработку в полярном апротонном растворителе соединения формулы 5a органическим основанием с получением соединения формулы 1

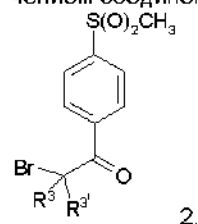
9 Способ по п 8, включающий
(b2) взаимодействие в инертном растворителе в присутствии катализатора межфазного переноса и окислителя соединения формулы 3



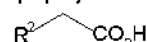
с получением соединения формулы 4



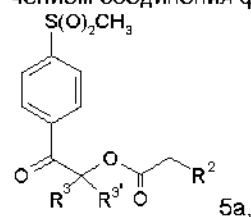
(b3) взаимодействие в водном растворе уксусной кислоты соединения формулы 4 с бромом с получением соединения формулы 2



(b4) взаимодействие в N, N-диметилформамиде соединения формулы 2 с фенилуксусной кислотой формулы



в присутствии неорганического основания с получением соединения формулы 5a

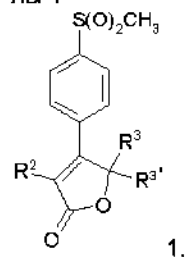


(b5) обработку в полярном апротонном растворителе соединения формулы 5a органическим основанием с получением соединения формулы 1

10 Способ по п 9, где катализатором межфазного переноса на стадии (b2) является трикаприлилметиламмоний хлорид, для катализа окисления на стадии (b2) добавляют вольфрамат натрия и для иницирования реакции на стадии (b3) добавляют бромистый водород

11 Способ по п 9, где инертным растворителем является о-дихлорбензол, катализатором межфазного переноса является трикаприлилметиламмонийхлорид и окислителем является пероксид водорода

12 Способ по п 9 получения соединения формулы 1



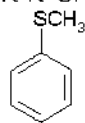
где

R² является реакционно-устойчивой органической группой, такой как моно- или дизамещенный фенил, где заместитель выбран из группы, включающей

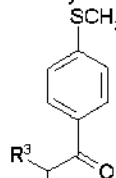
- (1) водород,
- (2) галоген,
- (3) C₁₋₆-алкокси,
- (4) C₁₋₆-алкилтио,
- (5) CN,
- (6) CF₃ и
- (7) C₁₋₆-алкил,

R³ и R^{3'} независимо выбраны из водорода и C₁₋₄-алкила, который заключается в том, что осуществляют

(b1) взаимодействие в инертном растворителе в присутствии ацилхлорида формулы $R^3R^{3'}CHC(O)Cl$ и хлорида алюминия тианизопла

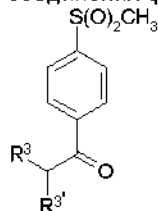


с получением соединения формулы 3



3,

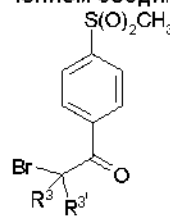
(b2) взаимодействие в инертном растворителе в присутствии катализатора межфазного переноса и окислителя соединения формулы 3 с получением соединения формулы 4



4,

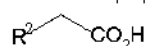
(b3) взаимодействие в водном растворе уксусной кислоты соединения формулы 4 с бромом с полу-

чением соединения формулы 2

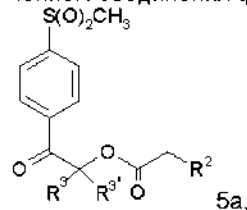


2,

(b4) взаимодействие в N,N-диметилформамиде соединения формулы 2 с производным уксусной кислоты формулы



в присутствии неорганического основания с получением соединения формулы 5a



5a,

(b5) обработку в полярном апротонном растворителе соединения формулы 5a органическим основанием с получением соединения формулы 1

Это изобретение касается способа получения некоторых противовоспалительных соединений. В частности, заявка касается способа получения описанных далее соединений формулы I, которые являются сильными ингибиторами циклооксигеназы-2.

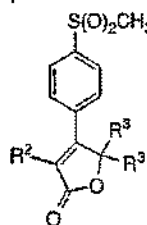
Нестероидные и противовоспалительные лекарственные средства более всего проявляют противовоспалительную, болеутоляющую и жаропонижающую активность и ингибируют маточные сокращения, вызванные гормонами, и рост некоторых типов опухолей вследствие ингибирования синтазы простагландина G/H, также известной как циклооксигеназа. До недавнего времени была охарактеризована только одна форма циклооксигеназы, которая соответствует циклооксигеназе-1 или конститутивному ферменту, который первоначально был идентифицирован в бычьих семенных пузырьках. Недавно был клонирован, секвенирован и охарактеризован ген второй индуцируемой формы циклооксигеназы (циклооксигеназы-2) цыпленка, мыши и человека. Этот фермент отличается от циклооксигеназы-1 овцы, мыши и человека, которая была клонирована, секвенирована и охарактеризована. Вторая форма циклооксигеназы циклооксигеназы-2 быстро и легко индуцируется рядом средств, включающих митогены, эндотоксин, гормоны, цитокины и факторы роста. Так как простагландины имеют как физиологические, так и патологические функции, авторы пришли к заключению, что конститутивный фермент цикло-

оксигеназа-1 в значительной степени ответственен за эндогенную базальную секрецию простагландинов и, следовательно, за их физиологические функции, такие как желудочно-кишечная целостность и почечный кровоток. Авторы также пришли к выводу о том, что в противоположность этому, индуцируемая форма циклооксигеназы-2 ответственна в основном за патологические эффекты простагландинов, когда в ответ на действие таких средств, как противовоспалительные средства, гормоны, факторы роста и цитокины, будет происходить быстрое индуцирование фермента. Поэтому селективный ингибитор циклооксигеназы-2 будет проявлять подобные противовоспалительные, жаропонижающие и болеутоляющие свойства, которые присущи общепринятому нестероидному противовоспалительному лекарственному средству и, кроме того, будет ингибировать вызванные гормонами маточные сокращения и обладать сильным противораковым действием, но при этом будет иметь ослабленную способность к индуцированию побочных действий. В частности, такое соединение будет обладать пониженной желудочно-кишечной токсичностью, оказывать уменьшенное побочное действие на почки, ослабленное действие на время кровотечения и, возможно, обладать уменьшенной способностью к индуцированию приступов астмы у субъектов, страдающих этим заболеванием и являющихся чувствительным к аспирину.

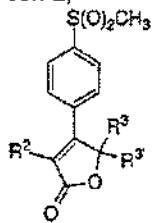
В заявке WO 94/15932, опубликованной 21

июля 1994, описан способ получения биарилфуранов с получением промежуточных продуктов биарилпактонов, в котором используют внутреннюю циклизацию кетозфира с образованием лактона. Авторы обнаружили, что при применении описанной технологической схемы, вследствие реакций внешней циклизации, которые конкурируют с желательной внутренней циклизацией, образуется значительное количество нежелательных побочных продуктов. Хотя такие побочные продукты могут быть удалены посредством соответствующих методов разделения и очистки, для устранения трудностей авторы стремились разработать альтернативные способы. Применение соединений формулы 1 в качестве ингибиторов циклооксигеназы-2 и способы их получения описаны в патенте США №5474995, который здесь приводится для ссылки.

Изобретение включает способ получения соединений формулы 1, пригодных для лечения воспаления и других заболеваний, опосредованных циклооксигеназой-2.



В соответствии с первым аспектом изобретение включает способ получения соединений формулы 1, пригодных для лечения воспаления и других заболеваний, опосредованных циклооксигеназой-2,

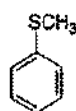


где R^2 является органической группой, такой как моно- или дизамещенный фенил, где заместитель выбран из группы, включающей

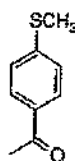
- (1) водород,
- (2) галоген,
- (3) C_{1-6} -алкокси,
- (4) C_{1-6} -алкилтио,
- (5) CN,
- (6) CF_3 и
- (7) C_{1-6} -алкил,

R^2 и R^3 независимо выбраны из водорода и C_{1-4} -алкила, который заключается в том, что осуществляют

(b1) взаимодействие в инертном растворителе в присутствии ацетилхлорида и хлорида алюминия тисанизола



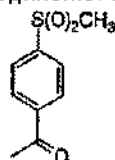
с получением соединения формулы 3



3

Для целей этого описания инертный растворитель определен как растворитель, включающий орто-дихлорбензол, метилхлорид и хлороформ. Предпочтительным является дихлорбензол. Молярное отношение ацетилхлорида к тисанизолу обычно составляет от 0,9:1 до 1,5:1. Предпочтительно, применяют избыток ацетилхлорида (например, 1,2:1). Молярное отношение хлорида алюминия к тисанизолу обычно составляет от 0,9:1 до 1,5:1. Предпочтительно используют избыток хлорида алюминия (например, 1,2:1).

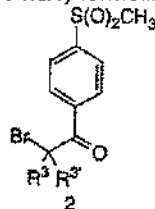
(b2) взаимодействие в инертном растворителе в присутствии межфазного катализатора соединения формулы 3 с окислителем с получением соединения формулы 4



4

Для целей этого описания межфазный катализатор определен как катализатор, включающий трикаприлметиламмонийхлорид (ALQUAT) и тетрабутиламмонийбромид. Для целей этого описания окислителем является пероксид водорода. Окислитель необязательно используют вместе с вольфрамом натрия или с другим соответствующим катализатором. Молярное отношение соединения формулы 3 к окислителю обычно составляет от 0,5:1 до 0,5:2. Количество вольфрама обычно составляет от 1 до 3 мас. % относительно количества соединения формулы 3. Количество используемого межфазного катализатора обычно составляет от 1 до 10 мас. % относительно количества соединения формулы 3.

(b3) взаимодействие в водном растворе уксусной кислоты соединения формулы 4 с бромом с получением соединения формулы 2



2

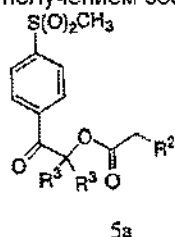
Молярное отношение брома к соединению формулы 4 обычно составляет от 0,9:1 до 1,1:1. Для иницирования реакции необязательно может быть добавлен бромистый водород.

(b4) взаимодействие в N,N-диметилформамиде соединения формулы 2 с производным уксусной кислоты формулы



в присутствии неорганического основания с

получением соединения формулы 5a



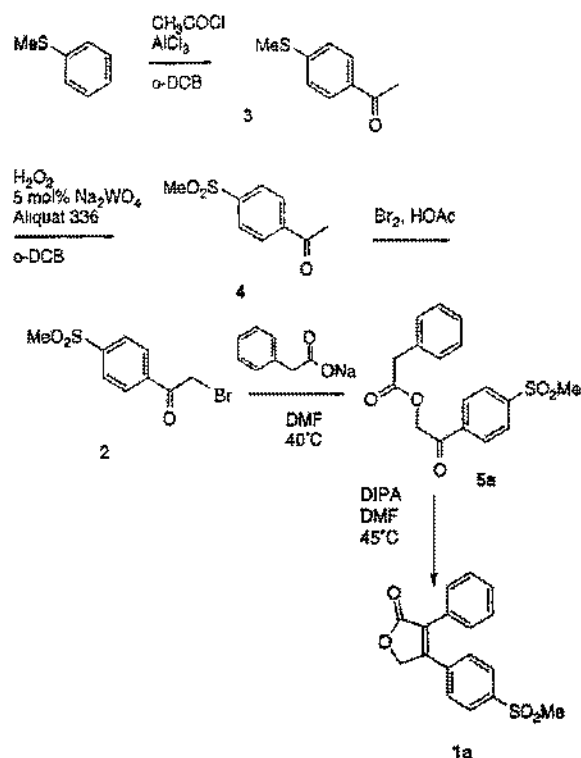
Для целей этого описания неорганическое основание будет включать гидроксид натрия. Молярное отношение фенолуксусной кислоты к соединению формулы 2 обычно составляет от 0,8 1 до 1,0,8. Предпочтительно используют избыток фенолуксусной кислоты (например 1,3 1). Молярное отношение неорганического основания к соединению формулы 2 обычно составляет около 1 1. Предпочтительно применяют избыток неорганического основания (около 1,1 1).

(b5) обработку в полярном апротонном растворителе соединения формулы 5a органическим основанием с получением соединения формулы 1.

Для целей этого описания полярный апротонный растворитель включает N,N-диметилформамид, диметилформамид, диметилацетамид и N-метилпирролидон. Органическое основание включает диизопропиламин.

Затем полученное соединение формулы 1 может быть кристаллизовано из продукта стадии (b5), предпочтительно при температуре от 40 до 60°C.

Схема 1

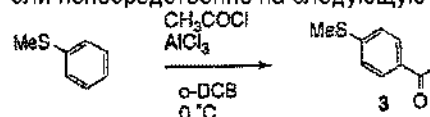


Ацилирование по Фриделю-Крафтсу

Синтез бромкетона 2 начался с осуществления реакции Фриделя-Крафтса между тиоанизолом и ацетилхлоридом, при этом получили 4-(метилтио)ацетофенон 3, отнесенный здесь к ке-

тосульфиду 3

Проведение ацилирования тиоанизола по Фриделю-Крафтсу ($\text{AlCl}_3\text{-CH}_3\text{COCl}$, о-дихлорбензол) приводит к селективному получению кетосульфида 3 (пара орто > 100 1). После этого слои разделили и о-дихлорбензол раствор кетосульфида 3 (выход согласно анализу 97,5%) перенесли непосредственно на следующую стадию.



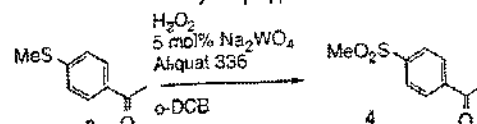
Реакция Фриделя-Крафтса включает предварительное образование AlCl_3 -ацетилхлоридного комплекса в о-дихлорбензоле (около 1,2 эквив. каждого реагента) и последующее добавление тиоанизола (1 эквив.). Обе из этих стадий являются экзотермическими, поэтому желателен контроль температуры.

Применение о-дихлорбензола вносит потенциальную проблему, а именно ацилирование растворителя AlCl_3 -ацетилхлоридным комплексом с получением дихлорацетофенона. Образование дихлорацетофенона эффективно сводят к минимуму путем проведения ацилирования при температуре от -5 до 30°C, предпочтительно при температуре от -5 до 25°C.

В течение 30 минут после добавления тиоанизола реакция обычно завершалась.

Реакционную смесь гасили путем медленного переноса в воду (экзотермическая реакция). Заявители обнаружили, что желательно поддерживать температуру 25°C или ниже.

Окисление сульфида



Метод Фриделя-Крафтса касается раствора кетосульфида 3 в о-дихлорбензоле, который непосредственно подвергают окислению. Окисление осуществили путем добавления водного раствора пероксида водорода к смеси, состоящей из кетосульфида, о-дихлорбензола, водного раствора вольфрамата натрия и ALIQUAT 336, применяемой в качестве межфазного катализатора. Выделили кетосульфоксид, выход которого составил 88%.

Окисление осуществили с применением примерно 1 - 5 мас. % вольфрамата натрия относительно кетосульфида. Считается, что сведение к минимуму загрузки катализатора является желательным, потому что предварительные результаты показали, что выделенный кетосульфоксид может захватывать вольфрам.

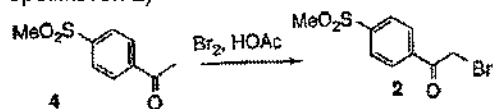
Реакция имеет индукционный период примерно 15 мин, причем было установлено, что реакция протекает и до загрузки всего количества пероксида, поскольку иницирование экзотермической реакции на поздней стадии потенциально опасно. Окисление сульфида в сульфоксид и сульфоксида в сульфоксид осуществили таким образом, чтобы обе реакции протекали быстро во избежание накопления после первого окисления H_2O_2 . Этого достигают путем добавления H_2O_2 при повышенной температуре к смеси субстрат - Na_2WO_4 .

ALIQAT 336 пероксида водорода. Сразу же, как только начинается окисление, температура поддерживается выделением тепла, но иногда для поддержания температуры реакции 45 - 50°C необходимо охлаждение. Для поддержания желательного температурного диапазона во время выдержки в течение 1 - 2 часов использовали нагревание.

Способ выделения продукта основан на растворимости кетосульфона в о-дихлорбензоле. Как только окисление приближается к завершению, из реакционной смеси выделяется в осадок кетосульфен. В конце реакции избыток H_2O_2 разлагают путем взаимодействия с водным раствором $NaHSO_3$, и продукт выделяют фильтрацией из трехфазной смеси. Для удаления воды и о-дихлорбензола лепешку на фильтре промывают ИПС (изопропиловым спиртом) и сушат в вакууме с получением продукта с выходом 86 - 90%.

Бромирование

Прямое бромирование кетосульфена 4 бромом в $HOAc$ инициировали с помощью HBr и проводили при комнатной температуре с получением 93%-ного преобразования в 2-бром-4-(метилсульфонил)ацетофенон 2 (обозначенный здесь как бромкетон 2).



В результате добавления 0,96 - 0,98 эквивалентов брома относительно кетосульфена осуществили 93%-ное преобразование в бромкетон. Дальнейшее добавление брома приводит к увеличению количества дибромкетона. Реакция бромирования имеет индукционный период, равный в среднем 1 - 15 минутам. Реакция экзотермическая и температуру реакции предпочтительно выдерживают при от 25 до 24°C.

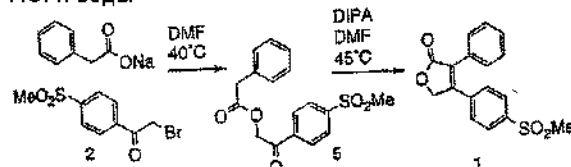
В результате добавления воды (1 объем) к взвеси в $HOAc$ и последующей фильтрации выход бромкетона 2 составляет 87%.

Бромирование проводят в уксусной кислоте, предпочтительно при температуре 22 - 24°C при концентрациях уксусной кислоты в диапазоне 3 - 10 мл/г кетосульфена.

Присоединение-циклизация

Заявители неожиданно обнаружили, что реакция циклизации значительно быстрее протекает в амидных растворителях ДМФ, НМЛ, ДМАА (N,N -диметилаформалиде, N -метилпирролидоне, N,N -диметилацетамиде), чем в ACN (ацетонитриле). Чистые реакции сочетания осуществили с применением аминовых оснований, неорганических оснований и AMBERLITE IRA 900. Предпочтительными для сочетания являются неорганические основания, поскольку присутствие аминогидробромидных солей (полученных присоединением, используя аминовые основания) замедляло реакцию циклизации. С точки зрения чистоты продукта аминовые основания в реакции циклизации являются более предпочтительными по сравнению с неорганическими основаниями, такими как карбонаты и бикарбонаты. Наиболее быстро и наиболее чисто реакцию осуществляют с применением диизопропиламина.

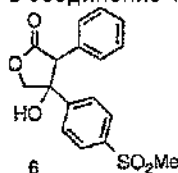
Последовательность реакций была следующей. При взаимодействии фенилуксусной кислоты с $NaOH$ при 40°C *in situ* образуется фенилацетат натрия. В результате добавления бромкетона-2 происходит быстрое присоединение, при этом получается 4-(метилсульфонил)бензоилметилфенилацетат 5 (обозначенный здесь как фенилуксусный эфир 5), который затем подвергают циклизации при 45°C с применением диизопропиламина (ДИПА). Продукт 1 выделяют циклизацией из реакционной смеси после добавления водного раствора HCl и воды.



Использование натрийфенилацетата в реакции присоединения бромкетона 2 является важным ввиду высокой растворимости $NaBr$ (образованного во время реакции присоединения) в ДМФ. Можно использовать $NaHCO_3$ -фенилуксусную кислоту, но реакция при этом протекает медленно. Калийфенилацетат (образующийся *in situ* из фенилуксусной кислоты и KOH) или $KHCO_3$ -фенилуксусную кислоту не следует применять, так как при этом происходит выпадение в осадок KBr , который в процессе гашения реакционной смеси попадает в продукт.

Последовательность реакций присоединения-циклизации предпочтительно осуществляют с применением в качестве растворителя дегазированного ДМФ, поскольку было обнаружено, что это является выгодным с точки зрения окрашивания продукта. Во избежание получения окрашенных примесей растворитель дегазируют, например, путем барботирования азота.

Реакцию циклизации осуществляют с применением примерно 3 эквивалентов ДИПА при 45°C. Продукт сочетания (фенилуксусный эфир 5) быстро преобразуют в промежуточные альдольные соединения 6, которые затем быстро преобразуют в соединение 1.



Для полного преобразования в реакции циклизации, происходящей при 40°C, обычно требовалось 4,5 часа. Для полного осуществления реакций циклизации, в которых применяли примерно 2 эквивалента ДИПА или 2,5 эквивалента ДИПА при 45°C, требовалось примерно 4,25 часа, в результате чего получают соединение 1 с выходом и качеством, сравнимыми с выходом и качеством продукта, полученного с применением 3-х эквивалентов основания.

Реакционную смесь гасили добавлением водного 2N раствора HCl (3,5 эквивалента относительно бромкетона) при 20 - 30°C. Такое добавление служит для нейтрализации ДИПА и для осуществления кристаллизации продукта.

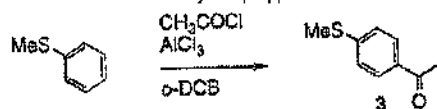
Перекристаллизация конечного продукта

Было доказано, что с точки зрения выхода (90-92%), удаления примесей и устранения окрашивания продукта превосходным сочетанием растворителей является ацетон и ИПС. Однако при порционном растворении и фильтрации умеренная растворимость соединения формулы I в ацетоне (примерно 25мг/мл при 25°C) требует большого объема растворителя. Последующее концентрирование (вакуумная перегонка) увеличивает время обработки и необходимость разделения и рециркуляции ацетона и ИПС посредством перегонки приводит к увеличению затрат и снижению эффективности.

Для решения проблемы, связанной с производительностью процесса, необходим растворитель, в котором должно быть сильно растворимо соединение формулы I. Неожиданно было обнаружено, что превосходным растворителем с точки зрения выхода (> 95%), удаления примесей и устранения окрашивания является сочетание ДМФ-Н₂O. Однако, применение ДМФ вообще приводит к высоким уровням остатка растворителя в кристаллизационном продукте. Авторы неожиданно обнаружили, что, когда кристаллизацию осуществляют при температуре от 40° до 60°C, происходит незначительное улавливание растворителя (менее 0,2%). В сравнении, когда кристаллизацию осуществляют при комнатной температуре, происходит значительное улавливание растворителя (примерно от 1 до 2%). Соединение 1 имеет высокую растворимость в ДМФ (135мг/мл при 25°C), что является вполне допустимым для конечного продукта. Наполовину чистое соединение 1 растворили в ДМФ (6,5мл/г, 50°C). Для удаления посторонних веществ раствор фильтровали и при поддержании температуры раствора 50°C медленно (в течение 1 часа) добавили воду (8мл/г). Смесь охладили до 25°C, выдержали в течение 30 минут и фильтровали. Лепешку на фильтре промыли ДМФ-Н₂O (1:3), Н₂O и ИПС и затем сушили под вакуумом (25°C) с получением чистого соединения 1 (выход 98%).

После добавления воды загрузку охладили до 25°C и перед фильтрацией выдержали в течение 30 минут. Загрузку фильтровали и осадок промыли ДМФ-Н₂O (1:2), Н₂O и затем ИПС. Затем твердый продукт сушили в вакуумной печи при 25°C и получили конечный продукт, выход которого составил 98%.

Синтез кетосульфида 3



	Молек масса	Моль	Экв	Кол-во
Теоанизол	124,21	16,10	1,0	2кг
Ацетилхлорид	78,5	19,34	1,2	1,375л
Хлорид алюминия	133,3	19,34	1,2	2,58кг
о-дихлорбензол				25л
Вода				31л

В 50л-овую четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, подво-

дом для подачи азота и датчиком температуры, загружают о-дихлорбензол. Раствор охладили до -5°C и добавили AlCl₃.

В течение 10 минут через капельную воронку добавили чистый ацетилхлорид.

Полученную суспензию охладили до -5°C и через капельную воронку в течение 40 минут добавили теоанизол.

В конце добавления теоанизола образовалась очень тяжелая желтая взвесь, в связи с чем было необходимо эффективное перемешивание (механической мешалкой с высоким моментом вращения). Суспензию выдержали в течение 60 минут при температуре от -2 °C до +2°C.

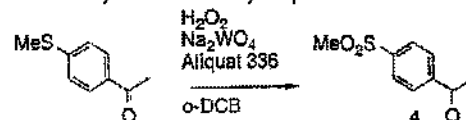
В 50л-овую четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой и датчиком температуры, загрузили Н₂O (15л), и затем охладили до 10°C. Реакционную смесь при энергичном перемешивании с применением тефлоновой канюли с широким отверстием медленно перенесли в воду (в течение 1 часа) (температуру установили, равной 2°C с тем, чтобы суспензия была достаточно подвижной при переносе). Остаток реакционной смеси, находящийся в сосуде, гасили Н₂O (2л), которую затем перенесли в среду для гашения. Во время гашения путем регулирования скорости добавления и внешнего охлаждения (охлаждающей баней, состоящей из смеси льда и солевого раствора) поддерживали температуру, равную 10 - 22°C.

Смесь энергично перемешали в течение 1,5 часа при 10 - 25°C.

Смесь перенесли в 100л экстракционный аппарат и разделили слои. Слой о-дихлорбензола (о-ДХБ) (донный слой) загрузили в экстракционный аппарат, добавили Н₂O (7л) и смесь перемешали в течение 5 минут при 25°C. Слои разделили, и слой о-ДХБ анализировали ВЭЖХ. Количественный анализ относительно эталона показал образование 2,61кг кетосульфида 3, выход составил 97,5%.

Раствор продукта в о-ДХБ непосредственно подают на следующую стадию.

Получение кетосульфона 4



Методика эксперимента

	Молек масса	Моль	ЭКБ	Кол-во
Кетосульфид	166,23	0,59	1,0	98г
Na ₂ WO ₄ · 2H ₂ O	329,86	0,003	0,015	1,0г
Aliquat 336	404,17	0,012	0,02	5,0г
30% Водный раствор Н ₂ O ₂	34,02	1,47	2,5	150мл
20% Водный раствор NaHSO ₃				152мл
ИПС				300мл
Н ₂ O				300мл
Серная кислота (1М)				7мл

В 1л-овую трехгорлую круглодонную колбу,

снабженную механической мешалкой, датчиком температуры, капельной воронкой и впускным отверстием для азота, загрузили дигидрат вольфрамата натрия (1,0г в виде раствора в 20 мл H₂O), серную кислоту (1М, 4мл), раствор кетосульфида (1л раствора о-ДХБ, 98г, 1эквив) и Aliquat 336

Смесь нагрели в атмосфере азота до 45°C. В капельную воронку поместили 150мл 30% водного раствора пероксида водорода и 15мл добавили к смеси кетосульфида-Na₂WO₄. Реакционную смесь выдержали в течение 15 минут и отобрали пробу.

Через 1 час при температуре 45°C добавили остаток пероксида водорода (135мл). Реакционную смесь выдержали в течение 30 минут и анализировали.

Смесь охладил до 18°C. Непрореагировавший пероксид гасили путем медленного добавления водного 20мас % раствора бисульфита натрия. Температуру поддерживали при 25°C.

Смесь выдержали в течение 30 минут при 22°C и затем фильтровали. Влажный осадок один раз промыли H₂O (100мл) и один раз ИПС (300мл) и затем сушили в вакууме при 40°C (при продувке азота), при этом получили 104,7г кетосульфона (выход относительно тиоанизола составил 89,6%).

Синтез бромкетона 2



	Молек масса	Моль	Экв	Кол-во
Кетосульфон 4	198,23	0,522	1/0	103,5г
Бром	159,82	0,506	0,97	80,89г
Водный 48% раствор HBr				0,5мл
Уксусная кислота				500мл
Вода				700мл
HOAc H ₂ O (1/1)				200мл

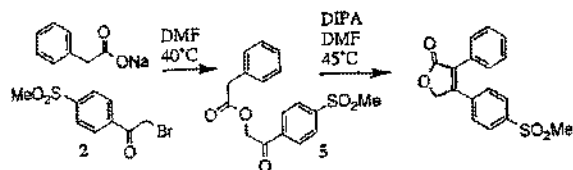
В 2л-овую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, датчиком температуры, капельной воронкой и впускным отверстием для азота, загрузили ледяную уксусную кислоту, кетосульфон и водный 48% раствор HBr. В капельную воронку поместили бром. 10% загрузка брома (8,1г) дала оранжевую суспензию, которую выдержали в течение 30 минут при 25°C и затем взяли пробу.

Реакция бромирования имеет индукционный период, равный 1 - 15мин, во время которого бром, когда его добавляли, быстро расходовался. Остаток брома добавили через 50 минут при 20 - 25°C. Полученную бледно-желтую суспензию выдержали при 22 - 25°C в течение 2-х часов.

После выдержки смеси в течение 2 - 3 часов загрузку подвергли фильтрации. Влажный осадок один раз промыли 200мл.

HOAc H₂O 1/1 и один раз H₂O (200мл). Осадок сушили в вакууме при 40°C при продувке азота, при этом получили 126,0г бромкетона (87%).

Получение Соединения 1



	Мол масса	Ммоль	Эквив	Кол-во
Бромкетон 2	277,13	30	1,0	8,31г
Фенилуксусная кислота	136,15	39	1,3	5,31г
NaOH (50мас %)		33	1,1	1,73мл
Диизопропиламин		101,19	90	3,0 12,6мл
ДМФ				152,5мл
2н HCl		105	3,5	52,5мл
H ₂ O				32мл
ИПС				27,5мл

В 500мл трехгорлую круглодонную колбу с перемешивающими, снабженную механической мешалкой, датчиком температуры и впускным отверстием для азота, загрузили фенилуксусную кислоту и ДМФ (150мл). Реакционный сосуд промыли азотом.

К раствору добавили 50мас % NaOH, в результате этого получили двухфазную смесь. Полученную смесь энергично перемешали в течение 1 часа при 4°C.

К раствору фенилацетата натрия добавили бромкетон 2.

Реакционная колба, вследствие известной светочувствительности соединения 1, была защищена от света. Шприцом добавили диизопропиламин (ДИПА) (выделения тепла не было) и загрузку выдержали при 45°C в течение 3,5 часов.

Реакционный раствор охладил до 20 - 25°C, и в течение 1 часа при поддержании температуры между 20 и 30°C через капельную воронку добавили 2н HCl.

После этого продукт высалили путем добавления воды (32мл, через капельную воронку) к реакционной смеси в течение 1 часа.

После выдерживания смеси в течение 1 - 2 часов при 25°C загрузку фильтровали. Для удаления всего продукта из колбы маточные растворы рециркулировали. Влажный осадок один раз промыли 10мл ДМФ/ИПС 1/3 и один раз - 20мл ИПС. Осадок сушили путем отсасывания, при этом получили 7,36г наполовину чистого соединения 1 (78%).

Перекристаллизация соединения 1

	Мол масса	Моль	Эквив	Кол-во
Наполовину чистое соединение 1		314	3,18	1,01кг
ДМФ				6,67л
H ₂ O				11,83л
Изопропиловый спирт				2л

В 12л-овую четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, датчи-

ком температуры и впускным отверстием для азота, загрузили наполовину чистое, соединение 1 и ДМФ (5,5л). Смесь нагрели до 52°C в течение 20 минут.

Раствор отфильтровали через трубку с 1-микроновым фильтром в 20л четырехгорлую КК (круглодонную колбу) (снабженную механической мешалкой, впускным отверстием для азота, отверстием для создания вакуума и термопарой). Сосуд и трубку промыли 500мл ДМФ. Температуру раствора установили равной 52°C и затем через перистальтический насос в течение 90 минут добавили воду (7,5л).

Во время добавления воды температуру поддерживали между 49 и 52°C. После добавления примерно 10% воды начали образовываться кристаллы.

Полученную взвесь в течение 90 минут охладили до 25°C.

Взвесь фильтровали, осадок промыли ДМФ-

H₂O (1 2,2л), H₂O (3л) и затем 2л ИПС. Твердый продукт сушили в течение 12 часов в вакууме при 25°C, при этом получили 980г (98%) соединения 1 в виде бледно-желтого твердого вещества.

Следующие аббревиатуры имеют указанные значения:

Ac = ацетил

Aliquat = трикаприлдиметиламмонийхлорид

DIPA = DIA = ДИПА = диизопропиламин

DMAC = ДМАА = N,N-диметилацетамид

DMAP = ДМАП = 4-(диметиламино)пиридин

DMF = ДМФ = N,N-диметилформамид

HOAc = уксусная кислота

IPA = ИПС = изопропиловый спирт

NMP = НМП = 1-метил-2-пирролидон

NSAID = НПЛС = нестероидное противовоспалительное средство

o-DCB = o-ДХБ = орто-дихлорбензол

THF = ТГФ = тетрагидрофуран