



(19) **UA** (11) **78 839** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200501777, 14.07.2003

(24) Дата начала действия патента: 25.04.2007

(30) Приоритет: 31.07.2002 US 60/400,386
03.04.2003 US 60/460,161

(46) Дата публикации: 24.04.2007C07D 471/14
20070101AFI20070115RMUA C07D
471/04 20070101ALI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US2003/022039, 20030714

(72) Изобретатель:

Орм Марк У., US,
Мартинелли Майкл Джон, US,
Док Кристофер Уильям, US,
Полак Джозеф Метью, US,
Челиус Эрик Кристофер, IE

(73) Патентовладелец:

ЛИЛЛИ АЙКОС, ЛЛСи., US

(54) МОДИФИЦИРОВАННАЯ РЕАКЦИЯ ПИКТЕ-ШПЕНГЛЕРА И ПРОДУКТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ ТАКОЙ РЕАКЦИИ

(57) Реферат:

Раскрыт способ введения второго
стереогенного центра в тетрагидро-

β -карболин, который будет иметь два стереогенных
центра, путем модифицированной реакции
Пикте-Шпенглера. Способ включает получение
желаемого цис- или транс-изомера с высоким
выходом и чистотой, а также с коротким временем

прохождения реакции.

Официальный бюлетень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2007, N 5, 25.04.2007. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **78 839** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200501777, 14.07.2003

(24) Effective date for property rights: 25.04.2007

(30) Priority: 31.07.2002 US 60/400,386
03.04.2003 US 60/460,161

(46) Publication date: 24.04.2007 C07D 471/14
20070101AFI20070115RMUA C07D
471/04 20070101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:
PCT/US2003/022039, 20030714

(72) Inventor:

Orme Mark W, US,
Martinelli Michael John, US,
Doecke Christopher William, US,
Pawlak Joseph Matthew, US,
Chelius Erik Christopher, IE

(73) Proprietor:

LILLY ICOS, LLC., US

(54) **MODIFIED PICTET-SPENGLER REACTION AND PRODUCTS PREPARED THEREFROM**

(57) Abstract:

A method of introducing a second stereogenic center into a tetrahydro- β -carboline have two stereogenic centers using a modified Pictet-Spengler reaction is disclosed. The method provides a desired cis- or trans-isomer in high

yield and purity, and in short processes times.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 5, 25.04.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **78 839** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200501777, 14.07.2003

(24) Дата набуття чинності: 25.04.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 31.07.2002 US 60/400,386
03.04.2003 US 60/460,161

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 24.04.2007C07D 471/14
20070101AFI20070115RMUA C07D
471/04 20070101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US2003/022039, 20030714

(72) Винахідник(и):
Орм Марк У., US,
Мартінеллі Майкл Джон, US,
Док Крістофер Уільям, US,
Полак Джозеф Метью, US,
Челіус Ерік Крістофер, IE

(73) Власник(и):
ЛІЛЛІ АЙКОС, ЛЛСі., US

(54) МОДИФІКОВАНА РЕАКЦІЯ ПІКТЕ-ШПЕНГЛЕРА І ПРОДУКТИ, ОТРИМАНІ В РЕЗУЛЬТАТІ ТАКОЇ РЕАКЦІЇ

(57) Реферат:
Описаний спосіб введення другого
стереогенного центра в тетрагідро-β-карболін,
який матиме два стереогенні центри, шляхом

модифікованої реакції Пікте-Шпенглера. Спосіб
включає одержання бажаного цис- або
транс-ізомера із високим виходом і чистотою, а
також протягом короткого часу проходження
реакції.

Опис винаходу

Даний винахід стосується модифікованої реакції Пікте-Шпенглера для введення другого стереогенного центра у сполуку. А саме, винахід стосується модифікованої реакції Пікте-Шпенглера, в результаті якої одержують бажаний цис- або транс- діастереомер поліциклічної сполуки із двома стереогенними центрами із високим виходом і чистотою.

Сполуки, які проявляють біологічну активність, звичайно містять принаймні один асиметричний атом вуглецю, тобто принаймні один хіральний центр. Певний стереоізомер такої сполуки звичайно проявляє відмінну біологічну активність, в той час як інші стереоізомери не мають біологічної активності, або вона дуже низька. Відповідно, дослідники намагались синтезувати біологічно активний стереоізомер мінімізуючи, або уникаючи синтезу неактивних стереоізомерів, або стереоізомерів із нижчою активністю.

Стереохімічна чистота є дуже важливою у галузі фармацевтики, у якій багато із лікарських засобів, які найчастіше всього призначаються, проявляють хіральність. Наприклад, відомо, що L-енантомер В-адренергічного блокатора, пропанолаолу, у 100 разів ефективніший, ніж його D-енантіомер. Крім того, оптична чистота є важливою у галузі фармацевтики через те, що деякі стереоізомери проявляють шкідливу активність, а не бажану, або не є інертними. Наприклад, вважається, що D-енантіомер талідоміду є безпечними і має седативну дію при призначенні для боротьби з ранковою нудотою при вагітності, в той час як його відповідний L-енантіомер відомий як потенційний тератоген.

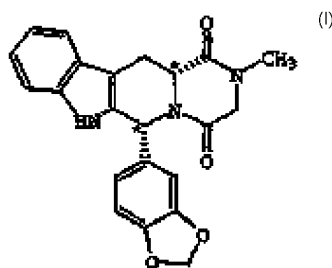
Таким чином стереоселективний синтез дозволяє одержувати більш придатні речовини для лікарських засобів. Наприклад, можна зменшити дозу, яку призначають, завдяки введенню одного стереоізомера, а не суміші, яка містить велику кількість неактивних стереоізомерів. Зменшена доза активного стереоізомера також обумовить зменшення негативних побічних дій порівняно з дозою, яка міститиме суміш стереоізомерів. Крім того, стереоселективний синтез є більш економічним завдяки спрощенню, або виключенню стадії відділення бажаного стереоізомера від небажаних стереоізомерів, також у цьому випадку зменшується кількість сировини і зменшуються витрати через те, що реагенти не витрачаються при синтезуванні небажаних стереоізомерів.

Багато біологічно активних речовин містять два асиметричні атоми вуглецю, тобто два стереогенні центри, у яких кожний асиметричний атом вуглецю є членом циклічної системи, і кожний є зв'язаним з атомом водню і замісником, який не є атомом водню. Через те, неводневі замісники асиметричних атомів вуглецю можуть мати або цис-, або транс- конфігурацію.

Особливо складною проблемою, з якою стикаються при синтезуванні таких біологічно активних сполук, є одержання високих показників виходу і чистоти рецептури певного стереоізомера, тобто бажаного діастереомера, у якому неводневі замісники асиметричних атомів водню мають або цис-, або транс- конфігурацію, в залежності від того, який діастереомер є більш біологічно активним.

Для таких сполук необхідно розробити таку методику синтезування, яка забезпечить одержання стереогенного центра, який матиме необхідну стереохімію, чим обумовить вихід бажаного діастереомера. Методика синтезування також має забезпечити високі показники виходу бажаного стереоізомера за найменшу кількість стадій, наскільки це можливо, з мінімальним відділенням і очищенням діастереомера.

Наприклад, [патент США 5,859,006], включений до цього опису у якості посилання, описує синтез (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилендіоксифеніл)-піразино-[2',1':6,1]піридо[3,4-b]індол-1,4-діону, який має структуру (I):

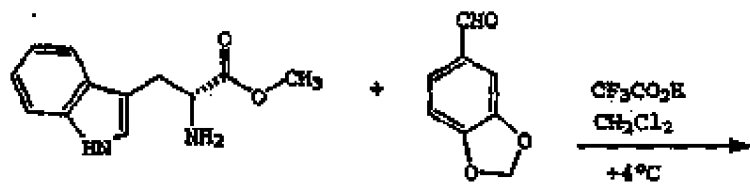


Сполука (I) має два асиметричних атоми вуглецю, кожний позначений зірочкою, в яких неводневі замісники асиметричних атомів вуглецю мають цис-конфігурацію. Сполуку (I) одержують двома методами синтезу, [описаними в патенті США №5,859,006]. Сполука (I) є потенційним і селективним інгібітором ензиму фосфодіестераза PDE5, і може використовуватись у багатьох терапевтичних цілях, наприклад для лікування еректильної дисфункції у чоловіків.

Перша методика синтезу (A), з D-триптофану, включає небагато стадій, але вихід бажаного діастереомера (тобто Сполуки II) є низьким і вимагає стадії відділення від транс-стереоізомера (Сполуки IIa). Методика (A) також передбачає використання дуже корозійної трифтороцтової кислоти (тобто ТФО або CF₃CO₂H). Основної стадією у методиці A є класична реакція Пікте-Шпенглера, в якій використовуються D-триптофанметиловий естер і піперонал з одержанням заміщеного тетрагідро-3-карболіну Сполук (II) і (IIa). Друга методика (B) забезпечує вищі показники виходу бажаної Сполуки I, але вимагає багатьох стадій синтезу. В кожній методиці синтезу основною проміжною сполукою при синтезуванні Сполуки (I) є Сполука (II). Сполуку (I) потім синтезують із Сполуки (II) власне за дві стадії синтезу.

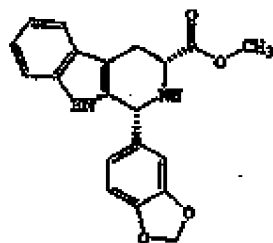
Методика A

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

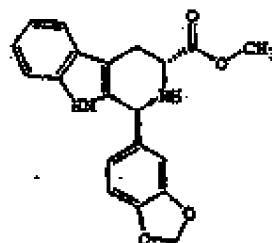


D-Триптофанметилловий естер

Гіперонал



Сполука (II)
(*cis*-ізомер) (вихід 42%)
(бажаний)

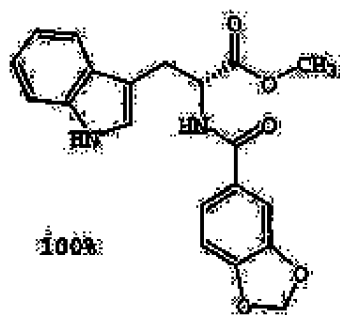
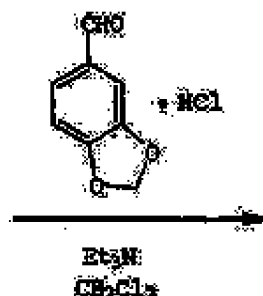


Сполука (IIa)
(*trans*-ізомер) (28% вихід)
(небажаний)

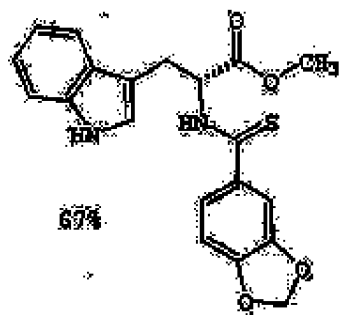
Методика В



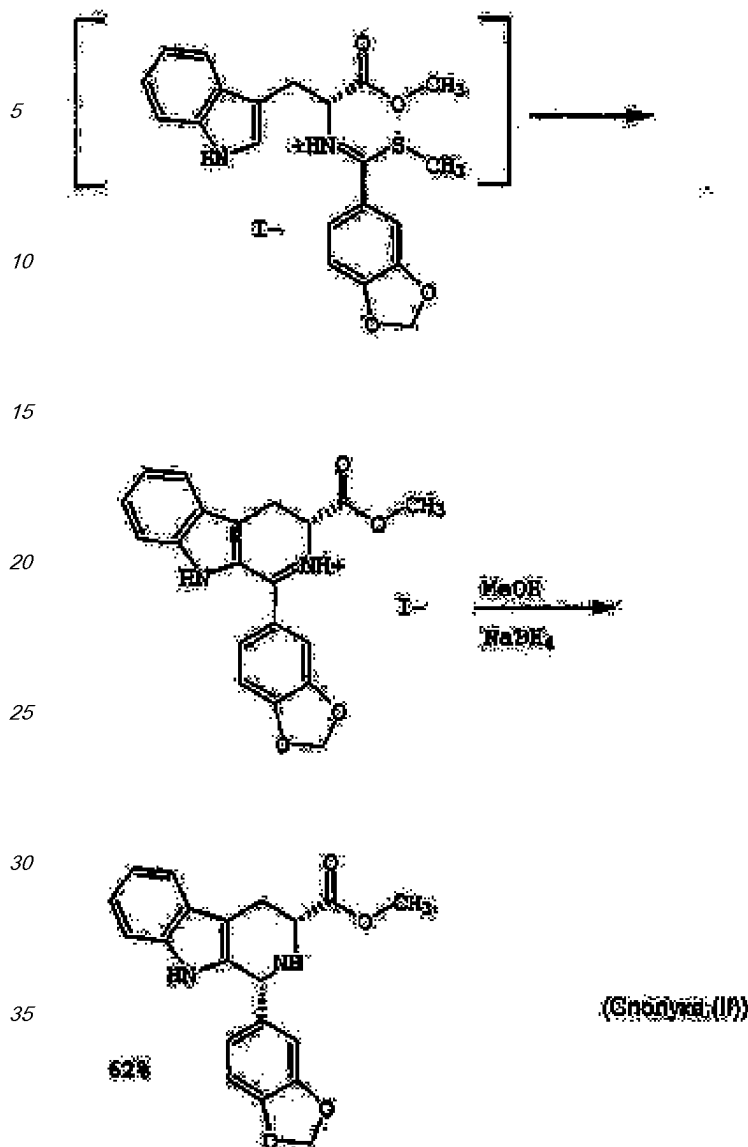
Гідрохлорид
D-триптофанметилового естеру



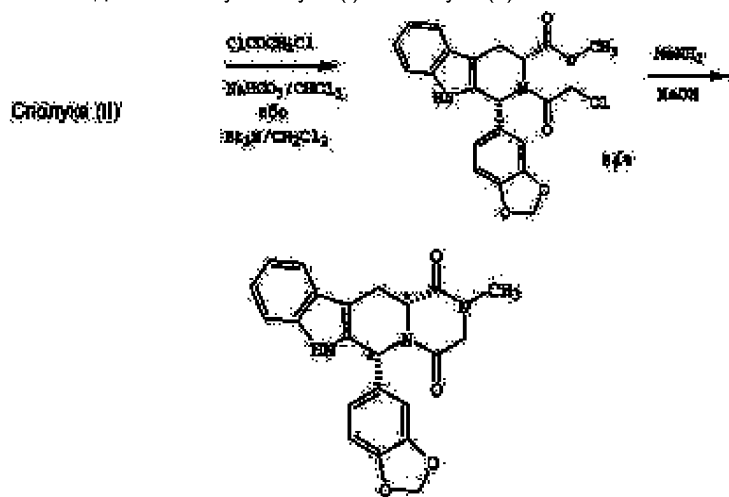
реагент Лавессона
DMF



CH_3I
 CH_2Cl_2



Методика синтезу Сполуки (I) зі Сполуки (II)

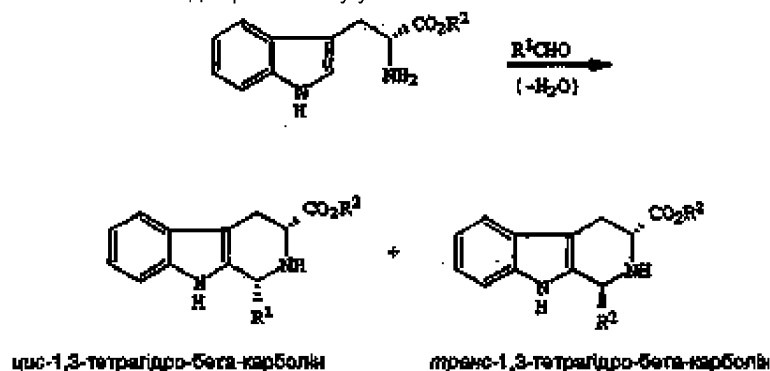


Загальний вихід Сполуки (I) за методикою (A) або (B) складає приблизно від 25% до приблизно 30%.

Методика (B) вимагає декількох стадій синтезу і, тому, вважається незручною. Основною стадією при синтезуванні Сполуки (I) є одержання Сполуки (II) за більш короткою методикою синтезування (A). У методиці (A) Сполуку (II) одержують шляхом реакції циклізації Пікте-Шпенглера між D-триптофанметиловим естером і піпероналом у дихлорметані (CH_2Cl_2) з двома еквівалентами трифтороцтової кислоти при 4°C , в результаті чого одержують через п'ять днів суміш двох діастероїзмів, тобто бажаного цис-ізомера тетрагідро-р-карболіну Сполуки (II) ((1R,3R)) і небажаного транс-ізомера тетрагідро-р-карболіну Сполуки (IIa) ((1S,3R)) у співвідношенні приблизно 60/40. З цієї суміші можна одержати чистий цис-ізомер (тобто Сполуку

(II)) шляхом фракційної кристалізації із виходом 42% (ee>99% (хіральна ВЕРХ)).

Реакція Пікте-Шпенглера є безпосереднім способом одержання тетрагідро-В-карболіну циклічної системи, присутнього у Сполуці (I). В цілому, в реакцію Пікте-Шпенглера залучений триптофановий естер і альдегід для одержання суміші цис-1,3- і транс-1,3-тетрагідро-В-карболінів, які представлені нижче. R² звичайно є C₁₋₄ алкілом і R¹ може бути аліфатичним або ароматичним, наприклад, [див. патенти США №5 859 006 і 5 981 527], кожен з яких включений до цього опису у якості посилання.



Великим досягненням у цій галузі буде одержання модифікованої реакції циклізації Пікте-Шпенглера, що значно покращить діастероселективність реакції. Зокрема, досягненням у цій галузі буде оптимізувати методику А, в якій застосовують реакцію Пікте-Шпенглера між наявним у продажі D-триптофанметилмовим естером і піпероналом, або іншим аліфатичним або ароматичним альдегідом для безпосереднього одержання енантіомерно чистої Сполуки (II), або подібного тетрагідро-В-карболіну, якому не будуть притаманні недоліки класичної реакції Пікте-Шпенглера, таких як застосування ТФО, тривалого часу проходження реакції і складне відділення продукту.

Даний винахід стосується способу одержання бажаного діастереомера, цис- або транс-конфігурації, поліциклічної сполуки, яка має два асиметричні атоми вуглецю циклічної системи. А саме, даний винахід стосується способу одержання бажаного діастереомера сполуки тетрагідро-В-карболіну, яка має два асиметричні атоми вуглецю шляхом модифікованої реакції Пікте-Шпенглера.

Попередні дослідники намагались одержати бажаний діастереомер поліциклічної кільцевої системи, яка має два асиметричні атоми вуглецю, шляхом реакції циклізації Пікте-Шпенглера. Ці спроби в цілому не мали успіху через те, що реакцію проводили у корозійному середовищі, в результаті одержували суміші діастереомерів, що негативно впливало на показники виходу продукту в результаті реакції, що займала декілька днів. Спосіб згідно з даним винаходом забезпечує одержання у короткі строки стереоізомера із гарними показниками виходу, причому не використовуючи ТФО.

Зокрема, даний винахід стосується способу одержання бажаного діастереомера тетрагідро-В-карболіну, який має два асиметричні атоми вуглецю, шляхом модифікованої реакції циклізації Пікте-Шпенглера, в якому реакцію проводять із використанням розчинника, в якому розчинний тільки один з діастереомерів.

Іншим аспектом даного винаходу є збільшення виходу бажаного діастереомера в результаті врівноваження небажаного діастереомера у розчині, завдяки чому одержують додаткову кількість бажаного діастереомера, який випадає в розчин з осаду, що обумовлює збільшення виходу бажаного діастереомера за рахунок небажаного діастереомера.

Ці та інші аспекти та нові ознаки цього винаходу стануть очевидними з наступного детального опису переважних втілень.

Даний винахід спрямований на одержання бажаного діастереомера поліциклічної сполуки, який має два асиметричні атоми вуглецю, які є членами циклічної системи. Спосіб включає удосконалену реакцію Пікте-Шпенглера, шляхом якої одержують бажаний діастереомер тетрагідро-В-карболіну із високими показниками виходу і чистоти, а також коротким часом проходження реакції. У вдосконаленій реакції Пікте-Шпенглера також уникають застосування ТФО.

Хоча синтез Сполук (I) і (II) детально тут описаний, даний винахід не обмежується цими сполуками. Даний винахід може використовуватись для синтезування бажаного діастереомера інших тетрагідро-В-карболінів шляхом об'єднаного вибору початкового триптофанового естеру, наприклад, у D- або L- формі, початкового альдегіда, і реакційних розчинників, які використовуються у цій модифікованій реакції циклізації Пікте-Шпенглера.

Звичайно реакція Пікте-Шпенглера починається з одержання іміну у нейтральних умовах, потім проводять циклізацію із застосуванням трифтороцтової кислоти (ТФО) у дихлорметані (CH₂Cl₂) при низькій температурі (4°C). У доповнення до першочергового одержання іміну, часто проводять N-заміщення триптофанаміногрупи (-NH₂) для одержання цис-діастереомера. Реакція Пікте-Шпенглера [описана у патенті США №5 859 006] за цих умов. Як було зазначено вище, стандартна реакція Пікте-Шпенглера має такі недоліки як тривалість проходження циклу, низький вихід бажаного цис-діастереомера, а також використання корозійної ТФО.

Даний винахід усуває недоліки класичної реакції Пікте-Шпенглера, наприклад підвищує вихід і чистоту бажаного діастереомера, а також передбачає використання легшого шляху синтезу. Зокрема, даний винахід стосується спрощеної реакції Пікте-Шпенглера для одержання другого циклічного стереогенного центру, в якій бажаний цис-або транс-діастереомер може бути одержаний із високими показниками виходу і чистоти шляхом проведення реакції у розчиннику, в якому бажаний діастереомер є нерозчинним, а небажаний діастереомер є

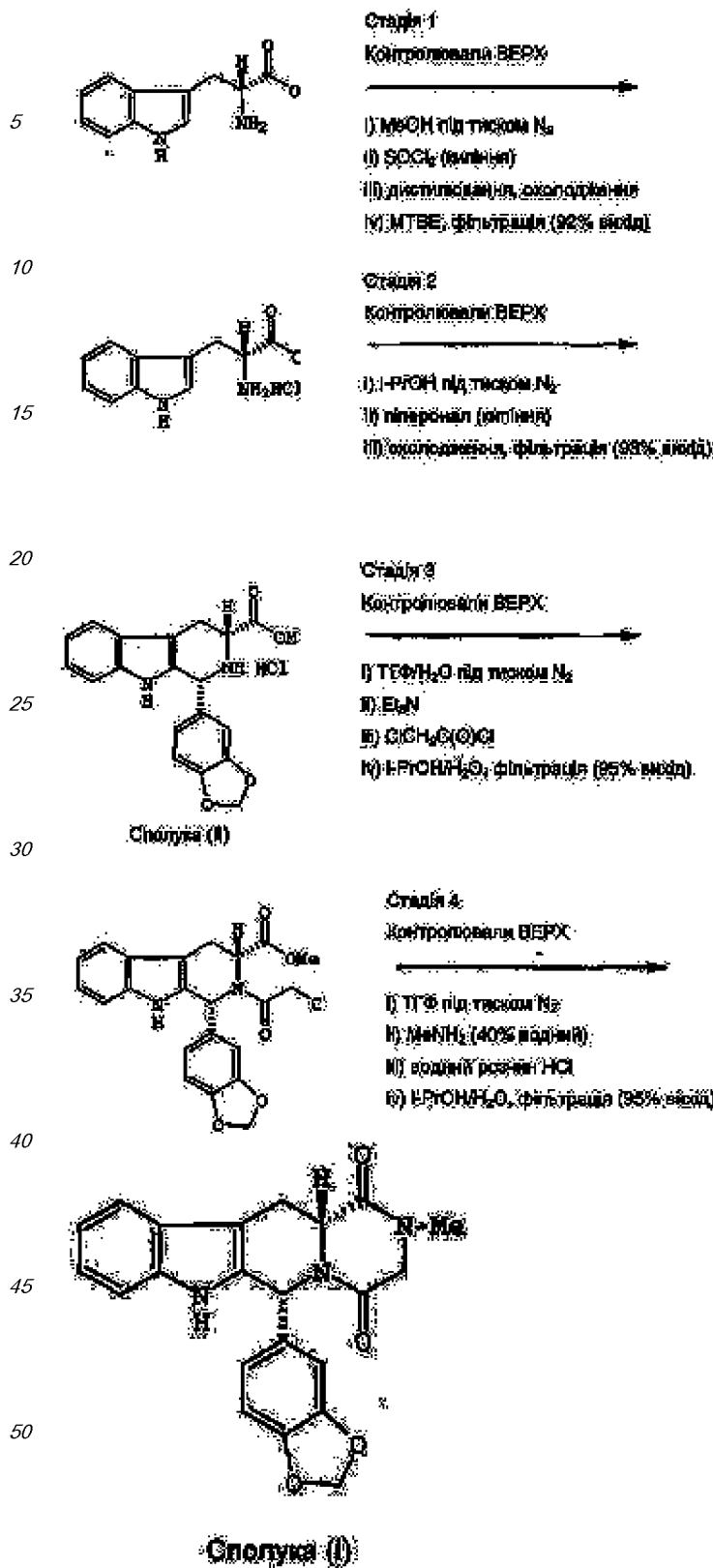
розчинним. Модифікована реакція Пікте-Шпенглера згідно з даним винаходом також передбачає використання N-незаміщеного початкового матеріалу, наприклад триптофану у вигляді гідрохлоридної солі, і в якій не використовують ТФО. Вилучення ТФО з реакції має значні переваги, включно із покращеним виділенням/ідентифікацією гідрохлориду триптофанметилу і уникненням корозійного впливу ТФО.

Відбір відповідного розчинника для використання у модифікованій реакції Пікте-Шпенглера згідно з даним винаходом відомий фахівцям у цій галузі. Наприклад, при одержанні Сполуки (II) шляхом реакції циклізації Пікте-Шпенглера було виявлено, що ізопропіловий спирт робить розчинним небажаний транс-діастереомер, в той час як бажаний цис-діастереомер випадає з реакційної суміші в осад. Відповідно, в розчині утворюється Сполука (II) як цис-діастереомер і одразу випадає в осад, її концентрація знижується відносно транс-діастереомера, Сполуки (IIa), яка залишається, завдяки чому одержують диференціал концентрації, який викликає врівноваження, в результаті чого одержують додатковий цис-діастереомер. Це тривале проходження реакції збільшує вихід і підвищує чистоту бажаного цис-діастереомера.

Зокрема, у даному винаході використовують модифіковану реакцію циклізації Пікте-Шпенглера для одержання тетрагідро-В-карболіну циклічної системи, який має два стереогенні центри. Реакцію проводять у розчиннику, в якому бажаний діастереомер розчинний при температурі кипіння, або нижчій температурі, а небажаний діастереомер нерозчинний при температурі кипіння, або нижчій температурі. Різниця у розчинності забезпечує швидке та легке відділення бажаного діастереомера від небажаного діастереомера. Крім того, динамічне врівноваження цис-/транс- у розчині дозволяє одержати більш повне перетворення початкових матеріалів у бажаний діастереомер, а також більш повне відділення бажаного діастереомера від небажаного діастереомера. Відповідно, іншою перевагою даного винаходу є зменшення витрат внаслідок більш ефективного використання реагентів.

Як було зазначено раніше, відбір реакційного розчинника, який матиме необхідні характеристики розчинності, може здійснити фахівець у цій галузі. Відбір вимагає лише визначення розчинності кожного діастереомера у певному розчиннику, а також відбір розчинника, який матиме вищеписані характеристики розчинності/нерозчинності відносно двох діастереомерів.

Далі наведені приклади даного винаходу, які не обмежують його, а ілюструють синтезування Сполуки (II) шляхом модифікованої реакції Пікте-Шпенглера (Стадія 2), і наступного синтезування Сполуки (I) із Сполуки (II) (Стадії 3 і 4).



В цілому, синтез сполуки (I) шляхом способу згідно з даним винаходом включає методику синтезування, яка складається з чотирьох стадій. Перша стадія включає естерифікацію в метанолі (MeOH) із використанням тіонілхлориду (SOCl₂) при кипінні. Продукт кристалізують і виділяють шляхом фільтрації. Друга стадія включає нову і спрощену модифікацію реакції Пікте-Шпенглера згідно з даним винаходом, в якій гідрохлорид D-триптофанметилового естеру домішують разом із піпероналом у ізопропіловий спирт (i-PrOH) і нагрівають до кипіння з одержанням суміші діастереомерних адуктів.

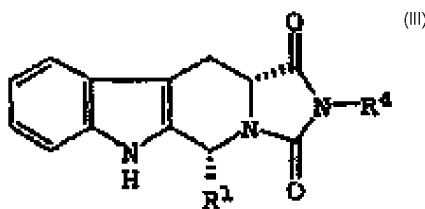
Через те, що бажаний цис-діастереомер (Сполука (II)) практично нерозчинний у ізопропіловому спирті при температурі кипіння і нижчій температурі, відбувається кристалізація цис-діастереомера з розчину, в якому продовжується динамічне врівноваження цис-транс. Після випадіння цис-діастереомера в осад з ізопропілового спирту відбувається врівноваження, яке тяжіє до цис-діастереомера доки концентрація цис-діастереомера не буде достатньо низькою для залишення в розчині. Бажаний діастереомер виділяється із виходом більше, ніж

90% шляхом кристалізації і фільтрації.

Третя стадія включає ацилювання водним розчином тетрагідрофурану (ТГФ) амінозамісника (NH_2) Сполуки (II), з наступною кристалізацією і фільтрацією. Замикання кільця метиламіном (MeNH_2) завершує послідовність, яка утворює кільце. Після заміни розчинника продукт кристалізують з водного розчину ізопропілового спирту, або іншого придатного розчинника, після чого шляхом фільтрації одержують Сполуку (I) у загальному виході приблизно 77%.

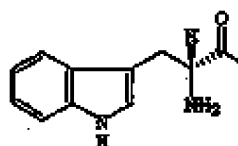
В цілому, модифікована реакція Пікте-Шпенглера згідно з даним винаходом може застосовуватись для одержання бажаного діастереомера тетрагідро-В-карболінових сполук без обмежень. Наприклад, модифікована реакція Пікте-Шпенглера згідно з даним винаходом може застосовуватись для синтезування бажаного діастереомера класу сполук, [описаних в патентах США №№5 859 006; 5 981 527; 6 001 847, WO 02/28859, WO 02/28865, WO 02/10166, WO 02/36593, WO 01/94345, WO 02/00658, WO 02/00657, WO 02/38563, WO 01/94347, WO 02/94345, WO 02/00656, PCT/US01/49393, PCT/US02/13719, PCT/US02/00017, PCT/US02/10367, PCT/US02/13703, PCT/US02/11791 і PCT/US02/13897], кожна з яких включена до цього опису у якості посилання, а також інших заміщених тетрагідро-В-карболінів.

Окрім одержання тетрагідро-В-карболіндікетопіперазинів, таких як Сполука (I), даний винахід може застосовуватись для одержання тетрагідро-В-карболінгідантоїнів (III) бажаної стереохімії шляхом реакції сполуки, такої як Сполука (II), з ізоціанатом, що має формулу R^4NCO , де R^4 є аліфатичним або ароматичним. [Див. Патент США №6 001 847], який включений до цього опису у якості посилання.



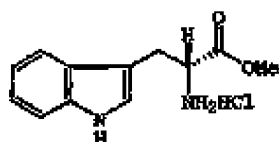
Далі наведені ілюстраційні приклади одержання Сполуки (I) шляхом способу згідно з даним винаходом.

Стадія 1



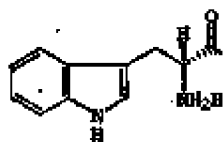
Контролювали ВЕРХ

- i) MeOH під тиском N_2
- ii) SOCl_2 (кипіння)
- iii) дистиляція, охолодження
- iv) MTBE, фільтрація (92% вихід)



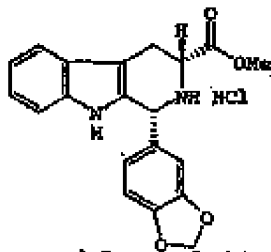
D-Триптофан (50,0кг, 245моль) суспендували в MeOH (270л), потім додавали до підготованого розчину SOCl_2 (67,0кг, 563моль) в MeOH (250л) при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту (N_2). Одержаний розчин перемішували при кипінні 1-2 години, потім MeOH дистильовали з реакційної суміші до одержання приблизно 50% від початкового об'єму. Додавали метил t-бутиловий етер (MTBE) (350л), розчин охолоджували до 0°C - 5°C при постійному перемішуванні протягом години. Продукт фільтрували, промивали холодним MTBE (150л), і сушили у вакуумі при 60°C з одержанням 57,6кг (92,4%) гідрохлориду D-триптофанметилового естера. ^1H ЯМР (400МГц ДМСО) δ : 11,15 (1H, c), 8,70 (2H, обмінюється), 7,50 (1H, д, Дж=8,2Гц), 7,35 (1H, д, Дж=8,2Гц), 7,24 (1H, c), 7,08-7,05 (1H, м), 7,00-6,97 (1H, м), 4,18-4,16 (1H, м), 3,61 (3H, c), 3,36-3,25 (2H, м). Параметри ВЕРХ: колонка: SB-феніл 4,6x250мм; елюент: ізократичний 80% (H_2O +0,1% ТФО)/20% ACN (ацетонітрил); температура: 40°C ; швидкість потоку =1мл/хв.; УФ детектування =285нм; об'єм впорскування =20мкл; розчинник =1:1 ACN/ H_2O ; і час утримання =10,0хв.

Стадія 2



Контролювали ВЕРХ

- i) i-PrOH під тиском N_2
- ii) піперонал (кипіння)
- iii) охолодження, фільтрація (93% вихід)



(Сполука II)

Гідрохлорид D-триптофанметилового естера (50,0кг, 196моль) суспендували в ізопропіловому спирті (500л) і оброблювали піпероналом (32,4кг, 216моль) при температурі навколишнього середовища в атмосфері N_2 . Суміш перемішували між 70°C і температурою кипіння (82°C) 16-18 годин. У цей час реакційна суміш містила менше, ніж 3% Сполуки IIa. Реакційну суміш потім охолоджували до 0°C, фільтрували і промивали холодним ізопропіловим спиртом (150л). Продукт сушили у вакуумі при температурі менше, ніж 60°C з одержанням 69,8кг (92%) метилового естера цис-1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол-3-карбонової кислоти (Сполука II)). 1H ЯМР (400МГц ДМСО) δ : 10,81 (1H, c), 10,67 (1H, обмінюється), 10,21 (1H, обмінюється), 7,52 (1H, д, Дж=8,0Гц), 7,27 (1H, д, Дж=8,0Гц), 7,11 (1H, м), 7,05-6,95 (4H, м), 6,08 (2H, c), 5,85 (1H, м), 4,71 (1H, м), 3,82 (3H, c), 3,39-3,23 (2H, м). Параметри ВЕРХ: колонка: SB-феніл 4,6x250мм; ACN/(H_2O +0,1% ТФО) градієнт; температура: 40°C; швидкість потоку =1мл/хв.; УФ дет.=285нм; об'єм впорскування =20мкл; розчинник =1:1 ACN/ H_2O ; зразкова концентрація: приблизно 0,1мг/мл; і час утримання =6,0хв.

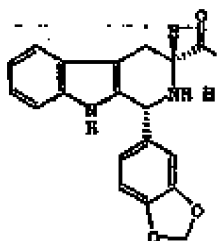
У переважній методиці одержання Сполуки II) відповідно до способу згідно з даним винаходом, маленьку кількість затравки Сполуки II), тобто приблизно 0,05%-1%, і, переважно, приблизно 0,05%-0,25%, в залежності від ваги гідрохлориду D-триптофанметилового естера, додавали до реакційної суміші перед нагріванням. Ця затравка обумовила кристалізацію цис-карболінової Сполуки II) у реакційній суміші.

Якщо в якості розчинника застосовують ізопропіловий спирт, є переважним, щоб розчин спирту був безводним, наприклад 0,1ваг.% води або менше, через те, що значна кількість води може негативно вплинути на швидкість реакції. Особливо переважним є те, що ізопропіловий спирт майже не містив ацетон, тобто містив 0,3ваг.% ацетону або менше, для уникнення утворення небажаного побічного продукту.

Застосування розчинника із високою температурою кипіння (наприклад пропанолу, толуолу, диметилформаміду, або оцтової кислоти) зумовлює прискорення проходження реакції з одержанням відповідного виходу продукту із бажаною чистотою.

Іншими розчинники, придатні для одержання Сполуки II) шляхом реакції Пікте-Шпенглера (Стадія 2) згідно з даним винаходом, включають, але не обмежують наведеним переліком, ароматичні розчинники (наприклад толуол, бензол або ксилен), нітрил (наприклад ацетонітрил або пропіонітрил), естер (наприклад етилацетат), спирт (наприклад пропанол або бутанол), етер (наприклад ТГФ, МТБЕ, або діоксан), аліфатичний вуглеводень (наприклад гексан, гептан), органічну кислоту (наприклад оцтову кислоту), їх суміші і водні розчини.

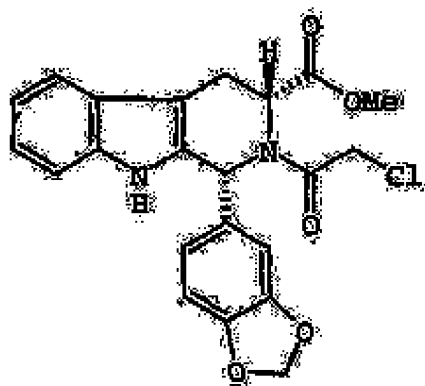
Стадія 3



Сполука II)

Контролювали ВЕРХ

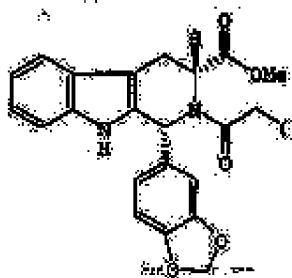
- i) ТГФ/ H_2O під тиском N_2
- ii) Et_3N
- iii) $ClCH_2COCl$
- iv) i-PrOH/ H_2O , фільтрація (95% вихід)



Заміщений гідрохлорид тетрагідро- β -карболіну (II) (83,7кг, 216моль) суспендували в ТГФ (335л) і деіонізованій воді (84л), оброблювали триетиламіном (Et_3N) (57,0кг, 560моль) при 0°C - 20°C в атмосфері N_2 . Хлорацетилхлорид ($\text{ClCH}_2\text{C(O)Cl}$) (34,2кг, 300моль) у сухому ТГФ (0,6 об'єму) потім додавали при швидкості, достатній для підтримання температури між 0°C - 10°C , з наступним перемішуванням реакційної суміші дві години. Проходження реакції контролювали ВЕРХ щодо вмісту 4ваг.% або менше Сполуки (II). Після завершення реакції ацилювання реакційну суміш дистильовали у вакуумі при температурі 30°C - 50°C для зменшення об'єму на, приблизно, 30%. Потім додавали воду (84л) і ізопропіловий спирт (335л), реакційну суміш дистильовали вдруге при зниженому тиску при температурі 30°C - 50°C для зменшення об'єму на, приблизно, 20%. Реакційну суміш потім охолоджували до 20°C - 25°C і перемішували дві години. Продукт, одержаний в результаті реакції, циклізували, фільтрували і промивали ізопропіловим спиртом. Продукт, одержаний в результаті реакції сушили у вакуумі при 80°C з одержанням 86,7кг (95%) метилового естеру хлорацетилкарболін цис-1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-піrido[3,4-b]індол-3-карбонової кислоти. ^1H ЯМР (400МГц ДМСО) δ : 10,86 (1Н, с), 7,54 (1Н, д, Дж=7,4), 7,27 (1Н, д, Дж=8,0), 7,11-6,99 (2Н, м), 6,81-6,75 (2Н, м), 6,63 (1Н, с), 6,45 (1Н, д, Дж=8,2), 5,97 (2Н, д, Дж=5,8), 5,19 (1Н, д, Дж=6,6), 4,83 (1Н, д, Дж=14), 4,43 (1Н, д, Дж=14), 3,45 (1Н, д, Дж=16), 3,10-3,03 (4Н, м).

Альтернативними розчинниками для проведення 3 Стадії є спирти із низькою молекулярною масою, такі як ізопропіловий спирт або н-пропіловий спирт, ацетон і метиленхлорид.

Стадія 4



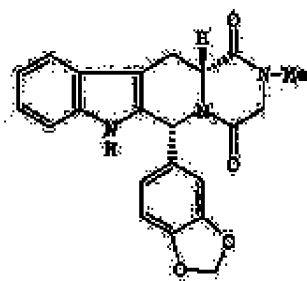
Контролювати ВЕРХ

І) ТГФ під тиском N_2

ІІ) MeNH_2 (40% вод.)

ІІІ) водний розчин HCl

ІV) 1-PrOH, фільтрування (95% вихід)



Сполука (II)

Хлорацетилкарболін (86,0кг, 201моль) додавали до ТГФ (430л), одержану суміш нагрівали до 30°C - 55°C в атмосфері N_2 і перемішували. Одержаний розчин потім фільтрували при температурі 45°C - 50°C для видалення нерозчинених часточок. Потім до розчину додавали метиламін (78,2кг, 1000моль) при температурі 5°C - 25°C . Одержану суміш перемішували при температурі, 30°C - 55°C 1 годину, або поки аналіз шляхом ВЕРХ не вказав на завершення реакції, тобто на залишок менше, ніж 1% хлорацетилкарболіну. Суміш охолоджували до 0°C - 30°C , потім додавали ізопропіловий спирт (344л) і воду (175л), потім 12М соляної кислоти (67л) для нейтралізації надлишку метиламіну, тобто для доведення рівня рН до 2-9,4. Після в цілому повного видалення ТГФ шляхом дистильації розчин оброблювали ізопропіловим спиртом (260л) і водою (75л), охолоджували до -5°C - 30°C , потім перемішували дві години для кристалізації продукту. Продукт фільтрували і промивали холодним (0°C - 5°C) 50%

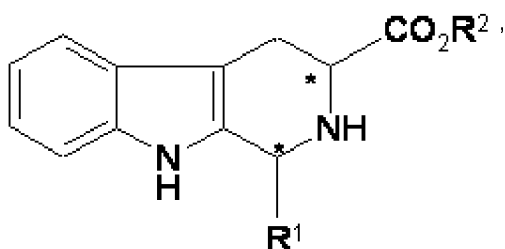
водним розчином ізопропілового спирту. Розчинник для промивання відфільтровували при -5 °С-30°С, продукт сушили у вакуумі при 80°С або нижче (наприклад 70°С-80°С) з одержанням 75кг (94,6%) Сполуки (I). Для підвищення чистоти Сполуку (I) можна, необов'язково, здійснити перекристалізацію з оцтової кислоти.

Контрольний стандарт одержували таким же чином, додатково очищуючи подвійною перекристалізацією з холодної оцтової кислоти (НОАс). Сполуку (I) розчиняли в 13 об'ємах НОАс при 80°С, розчин концентрували до одержання однієї третьої від початкового об'єму і потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Продукт фільтрували, промивали МТВЕ, сушили у вакуумі при 80°С. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО) δ: 11,0 (1Н, с), 7,52 (1Н, д, Дж=7,3Гц), 7,28 (1Н, д, 7,9Гц), 7,28 (1Н, Д, Дж=7,9Гц), 7,06-6,98 (2Н, м), 6,85 (1Н, с), 6,76 (2Н, с), 6,11 (1Н, с), 5,91 (2Н, с), 4,40-4,35 (1Н, дд, Дж=4,27, 11,6Гц), 4,17 (1Н, д, Дж=17,1Гц), 3,93 (1Н, д; Дж =17,1), 3,54-3,47 (1Н, дд, Дж=4,6, 11,3Гц), 3,32 (1Н, с), 3,00-2,91 (4Н, м). Параметри ВЕРХ: колонка: Zorbax SB-феніл, 4,6мм у діаметрі ×25мм; часточки 2,5мкм; рухома фаза: ацетонітрил, 0,1% ТФО у воді; швидкість потоку =1,0мл/хв.; Довжина хвилі детектора =285нм; об'єм впорскування =20мкл; температура колонки =температурі навколишнього середовища; і час утримання =9,0хв.

Очевидним є те, що можна зробити багато модифікацій і змін описаного винаходу, не виходячи з його основної думки і об'єму, і, тому, даний винахід обмежується лише доданою формулою винаходу.

Формула винаходу

1. Спосіб одержання бажаного діастереомера тетрагідро-β-карболіну, який має формулу



який включає стадії:

(а) одержання естерифікованого триптофану із використанням спирту, який має формулу R²ОН; і

(b) реакції естеру триптофану зі стадії (а) з альдегідом, що має формулу R²НО, з одержанням бажаного діастереомера і небажаного діастереомера, де реакція проходить в розчиннику, в якому бажаний діастереомер нерозчинний, а небажаний діастереомер розчинний.

2. Спосіб за пунктом 1, в якому бажаний діастереомер нерозчинний в розчиннику зі стадії (b) при температурі кипіння або нижчій, а небажаний діастереомер розчинний в розчиннику зі стадії (b) при температурі кипіння або нижчій.

3. Спосіб за пунктом 1, в якому спирт R²ОН вибраний з групи, яка складається з метанолу, етанолу, ізопропілового спирту, н-пропілового спирту, н-бутилового спирту, втор-бутилового спирту, т-бутилового спирту і їх сумішей.

4. Спосіб за пунктом 1, в якому спиртом R²ОН є метанол.

5. Спосіб за пунктом 1, в якому альдегідом є аліфатичний альдегід.

6. Спосіб за пунктом 1, в якому альдегідом є ариальдегід.

7. Спосіб за пунктом 1, в якому альдегідом R¹СНО є піперонал.

8. Спосіб за пунктом 1, в якому бажаний діастереомер є цис-діастереомером.

9. Спосіб за пунктом 1, в якому триптофаном є D-триптофан.

10. Спосіб за пунктом 1, в якому бажаний діастереомер є транс-діастереомером.

11. Спосіб за пунктом 1, в якому розчинник на стадії (b) вибраний з групи, яка складається зі спирту, ароматичного розчинника, нітрилу, естеру, етеру, аліфатичного вуглеводню, органічної кислоти, їх сумішей і водних розчинів.

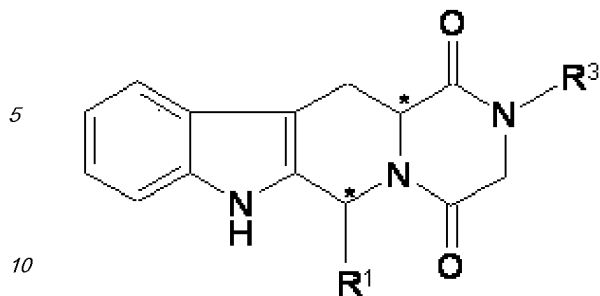
12. Спосіб за пунктом 1, в якому розчинник на стадії (b) вибраний з групи, яка складається з ізопропілового спирту, н-пропанолу, н-бутанолу, толуолу, ксилену, бензолу, ацетонітрилу, пропіонітрилу, оцтової кислоти, етилацетату, тетрагідрофурану, метил-т-бутилового етеру, діоксану, їх сумішей і водних розчинів.

13. Спосіб за пунктом 1, в якому бажаний діастереомер є цис-діастереомером, і розчинник на стадії (b) є спиртом.

14. Спосіб за пунктом 13, в якому спирт вибраний з групи, яка складається з ізопропілового спирту, н-пропілового спирту, н-бутанолу і втор-бутилового спирту.

15. Спосіб за пунктом 13, в якому спиртом є ізопропіловий спирт.

16. Спосіб одержання сполуки, яка має формулу



який включає стадії:

(а) одержання бажаного діастереомера тетрагідро- β -карболіну способом за пунктом 1;

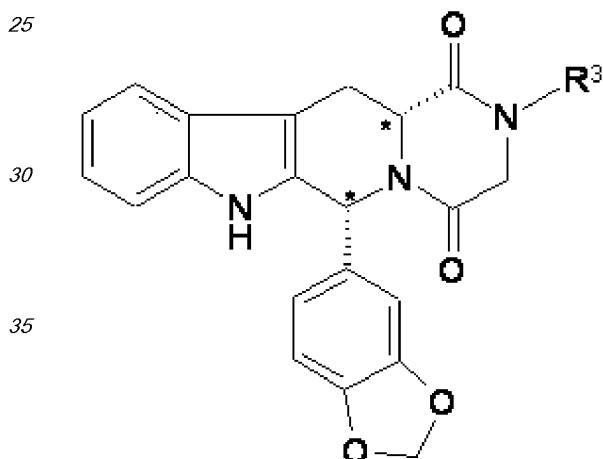
15 (b) реакції тетрагідро- β -карболіну з хлорацетилхлоридом з одержанням N-заміщеного тетрагідро- β -карболіну; і

(c) реакції N-заміщеного тетрагідро- β -карболіну з аміном, який має структуру R^3NH_2 , де R^3 є C_{1-6} алкілом або воднем.

17. Спосіб за пунктом 16, в якому амін вибраний з групи, яка складається з аміаку, метиламіну, етиламіну, пропіламіну, ізопропіламіну, бутиламіну і втор-бутиламіну.

18. Спосіб за пунктом 15, в якому аміном є метиламін.

19. Спосіб за пунктом 16, в якому сполука має структуру

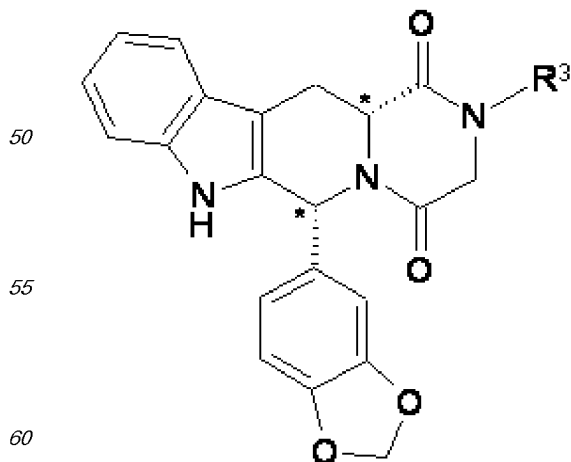


20. Спосіб за пунктом 19, в якому R^3 є метилом.

21. Спосіб за пунктом 19, в якому сполуку очищують шляхом перекристалізації з холодної оцтової кислоти.

22. Спосіб за пунктом 16, в якому стадію (c) проводять в тетрагідрофурані, і в якому тетрагідрофуран видаляють і заміщують спиртом для відділення і очищення сполуки.

23. Спосіб одержання сполуки, яка має структурну формулу:



який включає стадії:

(а) естерифікації D-триптофану в метанолі і тіонілхлориді з одержанням гідрохлориду D-триптофанметилового естеру;

65 (b) реакції гідрохлориду D-триптофанметилового естеру з піпероналом у киплячому ізопропіловому спирті з одержанням метилового естеру

цис-1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол-3-карбонової кислоти;

(с) реакції продукту зі стадії (b) з хлорацетилхлоридом і триетиламіном з одержанням метилового естеру цис-1-(1,3-бензодіоксо-5-іл)-2,3,4,9-тетрагідро-1H-піrido[3,4-b]індол-3-карбонової кислоти; і

(d) реакції продукту зі стадії (с) з метиламіном з одержанням сполуки.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 5 25.04.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A

7 8 8 3 9

C 2

U A 7 8 8 3 9 C 2