

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 -3572

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.09.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.10.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9923314**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.05.2002**
(Věstník č. 5/2002)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 209/12

C 07 D 403/06

(71) Přihlašovatel:

PRIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Perkins Jolyon Francis, Sandwich, GB;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob acylace

(57) Anotace:

Je popsán způsob acylace indolů, specificky způsob přípravy 3-acylovaných indolů, které se dále mohou zpracovat na indoly mající v poloze 3 alternativní substituent.

27.09.00

01-1939-00-Ma

2000-3542

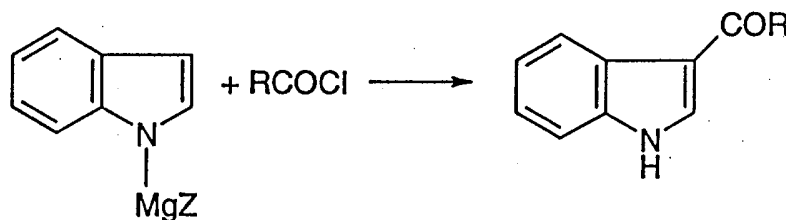
Způsob acylace

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu acylace indolů, zejména přípravy 3-acylovaných indolů, které lze dále zpracovat na indoly mající v poloze 3 alternativní substituent.

Dosavadní stav techniky

Až dosud se 3-acylace indolů typicky provádí způsobem popsaným například v mezinárodní patentové přihlášce PCT/US91/07194, to je reakcí hořečnaté soli indolu s chloridem kyseliny:



kde Z je atom halogenu a R je například substituovaný pyrrolidinyl, azetidinyll nebo piperidinyl.

Hořečnatá sůl se připraví reakcí příslušného indolu s alkyl- nebo aryl-magnesiumhalogenidem, s výhodou s ethylmagnesiumbromidem, v inertním rozpouštědle, například v diethyletheru nebo tetrahydrofuranu, při teplotě mezi -30 °C a 65 °C, s výhodou okolo 25 °C.

Chlorid kyseliny se připraví reakcí odpovídající kyseliny s například oxalylchloridem nebo thionylchloridem, v inertním rozpouštědle, například v methylenchloridu, diethyletheru nebo tetrahydrofuranu, při teplotě mezi -10 °C a 25 °C. Kyseliny s

27.09.00

heterocyklickou částí molekuly obsahující dusík mohou být chráněny před N-substitucí acylchloridem tak, že se použije vhodná chránicí skupina, například karboxybenzyl (CBZ).

Roztok chloridu kyseliny se potom pomalu přidává k míchanému roztoku hořečnaté soli při teplotě mezi $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, s výhodou při teplotě okolo $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, čímž se získá požadovaný 3-acylovaný indol.

Tento způsob přípravy 3-acylovaných indolů vyžadující nezávislou přípravu výchozích látek je jak časově náročný, tak pracný a neprovádí se snadno v komerčním měřítku.

Podstata vynálezu

Byl proto vyvinut nový způsob přípravy 3-acylovaných indolů, který eliminuje potřebu nezávislé přípravy výše uvedených výchozích látek. Podstatou vynálezu je způsob přípravy 3-acylovaných indolů, které se v dobrém výtěžku získají přidáním roztoků chloridu kyseliny (v případě nutnosti N-chráněné) a alkyl- nebo aryl-magnesiumhalogenidu odděleně a současně k roztoku indolu při "synchronisovaných" rychlostech molárního přidávání.

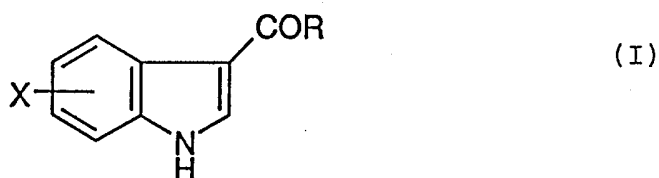
Takže účelem předloženého vynálezu je získat rychlý a cenově účinný způsob přípravy 3-acylovaných indolů, který se vystříhá nedostatečně konvergentní syntesy podle dosavadního stavu techniky, zejména nutnosti přípravy a izolace hořečnaté soli indolu.

Dalším úsporným měřítkem způsobu podle předloženého vynálezu je to, že vyžaduje pouze jeden molární ekvivalent drahého indolu jako výchozí látky. To kontrastuje se dvěma ekvivalenty vyžadovanými při způsobu podle známého stavu techniky a účinně zdvojnásobuje výtěžek acylované látky na basi výchozího indolu.

Podle předloženého vynálezu se provádí způsob přípravy 3-acylovaných indolů, který spočívá v tom, že se připraví

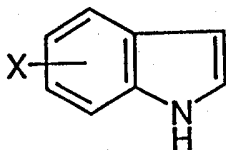
chlorid kyseliny, jak je popsáno, a potom se přidají roztoky (1) chloridu kyseliny a (2) alkyl- nebo aryl-magnesiumhalogenidu odděleně a současně k míchanému roztoku indolu tak, že (a) dva proudy vcházejících reakčních složek nepřicházejí spolu do bezprostředního styku, to je přidávají se v určité vzdálenosti, aby se zabránilo jejich vzájemné reakci místo s indolem a (b) dvě reakční složky se přidávají při "synchronisovaných" množstvích molárního přidávání.

Zejména popisuje vynález způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



kde R je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo arylová skupina, popřípadě substituovaná jednou nebo více hydroxyskupinami, alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, atomy fluoru, fluoralkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku a fluoralkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku a X je atom vodíku nebo jeden nebo více substituentů nezávisle vybraných ze skupiny zahrnující kyanoskupinu, atom halogenu, nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a arylovou skupinu, popřípadě substituovanou jednou nebo více kyanoskupinami, atomy halogenu, nitroskupinami, alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku a fluoralkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, který spočívá v tom, že se odděleně a současně přidává k míchanému roztoku indolu obecného vzorce II

27.09.00



(II)

kde X má výše uvedený význam,

(1) roztok obsahující chlorid kyseliny obecného vzorce RCOCl , kde R má výše uvedený význam, a

(2) roztok obsahující alkyl- nebo aryl-magnesiumhalogenid takovým způsobem, že

(a) roztoky (1) a (2) se přidávají dostatečně odděleně, aby se zabránilo jejich vzájemné reakci, a

(b) roztoky (1) a (2) se přidávají v ekvivalentních množstvích molárního přidávání.

Podle obzvláště výhodného provedení vynálezu je indolem obecného vzorce II indol samotný nebo 5-halogenovaný indol a magnesiumhalogenidem je alkyl- nebo aryl-magnesiumbromid, s výhodou ethylmagnesiumbromid.

Předložený vynález je dále objasněn následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 3-(N-CBZ-2-pyrrolidiny)karboxy)-5-bromindolu

Do čerstvě vysušené nádoby opatřené mícháním svrchu a udržované v atmosféře dusíku se vloží 5-bromindol (3,85 kg, 19,6 mol) a potom methylenchlorid (12,3 l). Vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti, až se získá homogenní roztok a ten se potom ochladí na teplotu 10 až 12 °C. Potom se během 2 až 3 hodin na opačných stranách nádoby současně přidávají

27.09.00

roztoky CBZ-prolinoylchloridu v methylenchloridu (20 mol, 1,02 ekv.) a 1 M ethylmagnesiumbromidu v MTBE (37,7 kg, 39,2 mol, 2 ekv.), přičemž se teplota udržuje na 10 až 15 °C. Přidávání se musí provádět tak, aby se tyto dva proudy nemísily a aby byla kontinuálně synchronisována rychlost molárního přidávání každé reakční složky.

Vzniklá suspense se během 30 minut přidává k intenzivně míchané směsi koncentrované HCl (3 l), demineralisované vody (28 l) a THF (29 l), přičemž se teplota udržuje pod 25 °C. Vzniklá dvoufázová směs se míchá po dobu 30 minut, nechá se 20 minut usazovat, potom se fáze oddělí za zachování vrchní organické vrstvy. Tato organická vrstva se po dobu 20 minut promývá nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (28 l) při teplotě 20 až 25 °C, nechá se usazovat po dobu 20 minut a potom se fáze rozdělí, přičemž se zachová vrchní organická vrstva. Rozpouštědla se potom odstraní za sníženého tlaku za udržování teploty pod 50 °C, přičemž během posledního stadia se pozoruje krystalisace. Ke vzniklé suspensi se přidá ethylacetát (15,5 l) a hexan (15,5 l) a vzniklá směs se ochladí na teplotu 0 °C a granuluje se při této teplotě po dobu 1 hodiny. Produkt se potom izoluje filtrací, promyje se směsí hexanu a ethylacetátu 1:1 (10 l), načež se suší přes noc za sníženého tlaku při teplotě 35 °C, čímž se získá 6,85 kg (82 %) (R)-3-(N-karboxybenzoyl-2-pyrrolidinylnkarboxy)-5-brom-1H-indolu ve formě jemých bílých krystalů.

Vypočteno: C = 59,03 %, H = 4,48 %, N = 6,56 %

Nalezeno: C = 59,01 %, H = 4,50 %, N = 6,58 %.

Příklad 2

Příprava 3-(N-CBZ-2-pyrrolidinylnkarboxy)indolu

K roztoku 25 mmol indolu v methylenchloridu (25 ml) se během 1 hodiny současně přidává roztok CBZ-prolinoylchloridu (25 mmol) v 25 ml MTBE a 50 ml 1 M roztoku

27.09.00

ethylmagnesiumbromidu v MTbE. Tyto dva proudy se přidávají na opačných stranách nádoby za účinného míchání a teplota se udržuje na 10 až 15 °C. Po skončení přidávání se reakce ukončí přidáním k 1,0 M vodné HCl (50 ml). Po míchání, usazování a rozdělení fází se organická fáze promyje roztokem chloridu sodného (50 ml) a potom se sníží objem ze 75 %, čímž začne krystalisace produktu. Produkt se odfiltruje, promyje se ethylacetátem (~10 ml) a suší se za sníženého tlaku při teplotě 45 °C. Výtěžek 81 %.

Příklad 3

Příprava 3-benzoyl-5-bromindolu

3-benzoyl-5-bromindol se získá ve výtěžku 94 % za použití postupu popsaného v příkladu 2.

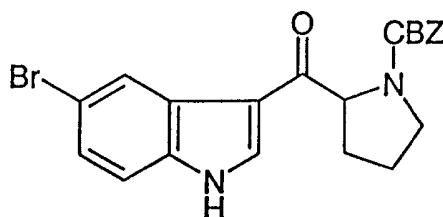
Příklad 4

Příprava 3-benzoylindolu

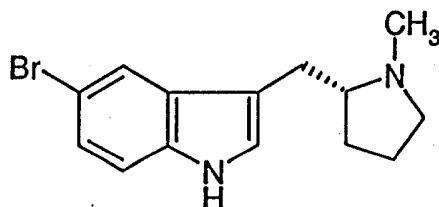
3-benzoylindol se získá ve výtěžku 91 % za použití postupu popsaného v příkladu 2.

Pracovníkům v oboru je zřejmé, že 3-acylované indoly získané způsobem podle vynálezu lze dále zpracovat na indoly mající v poloze 3 alternativní subsituent.

Tak při specifickém provedení předloženého vynálezu, když R je N-CBZ-2-pyrrolidiny a X je atom bromu, získaným 3-(N-CBZ-2-pyrrolidinylkarboxy)-5-bromindolem vzorce I je sloučenina vzorce

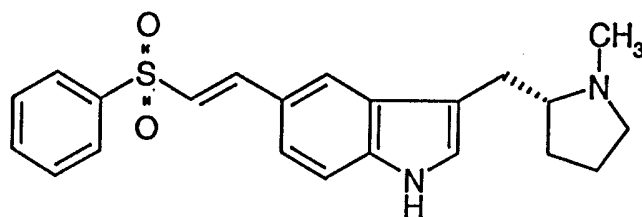


která se potom může redukovat, například lithiualuminiumhydridem v tetrahydrofuranu, čímž se získá 3-(N-methyl-2(R)-pyrrolidinyl-methyl)-5-bromindol vzorce III



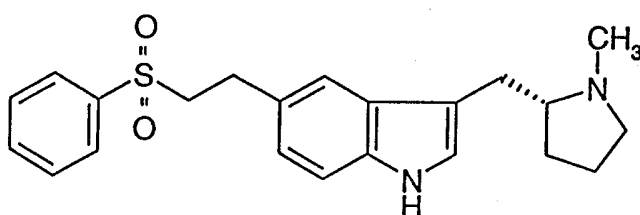
(III)

který se potom může převést za použití vhodné Heckovy reakce na 3-(N-methyl-2(R)-pyrrolidinylmethyl)-5-(2-fenylsulfonyl-ethenyl)-1H-indol vzorce IV



(IV)

který se zase může katalyticky hydrogenovat, čímž se získá 3-(N-methyl-2(R)-pyrrolidinylmethyl)-5-(2-fenylsulfonylethyl)-1H-indol vzorce V



(V)

kterážto sloučenina je známa jako agonist 5-HT₁ používaný při léčení migrény.

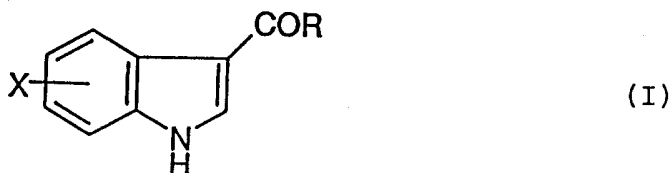
27.09.00

-8-

2000-3542

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



kde R je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo arylová skupina, popřípadě substituovaná jednou nebo více hydroxyskupinami, alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, atomy fluoru, fluoralkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku a fluoralkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku a X je atom vodíku nebo jeden nebo více substituentů nezávisle vybraných ze skupiny zahrnující kyanoskupinu, atom halogenu, nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a arylovou skupinu, popřípadě substituovanou jednou nebo více kyanoskupinami, atomy halogenu, nitroskupinami, alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku a fluoralkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se odděleně a současně přidává k míchanému roztoku indolu obecného vzorce II



kde X má výše uvedený význam,

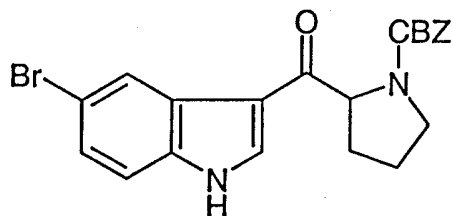
- (1) roztok obsahující chlorid kyseliny obecného vzorce RCOCl , kde R má výše uvedený význam, a
- (2) roztok obsahující alkyl- nebo aryl-magnesiumhalogenid takovým způsobem, že
- (a) roztoky (1) a (2) se přidávají dostatečně odděleně, aby se zabránilo jejich vzájemné reakci, a
- (b) roztoky (1) a (2) se přidávají v ekvivalentních množstvích molárního přidávání.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že indolem obecného vzorce II je indol samotný nebo 5-halogenovaný indol.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že magnesiumhalogenidem je alkyl- nebo aryl-magnesiumbromid.

4. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že magnesiumhalogenidem je ethylmagnesiumbromid.

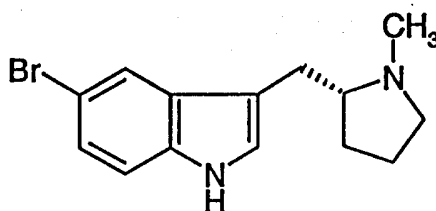
5. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že když R je N-CBZ-2-pyrrolidinyl a X je atom bromu, získanou sloučeninou obecného vzorce I je sloučenina vzorce



6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e

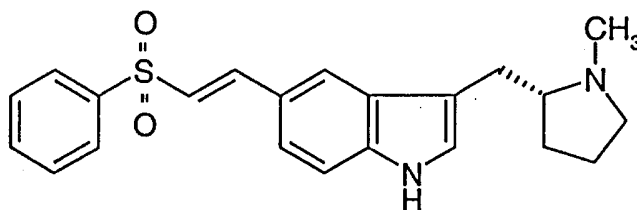
27.09.00

t í m , že získaná sloučenina vzorce I se následně redukuje za vzniku sloučeniny vzorce III



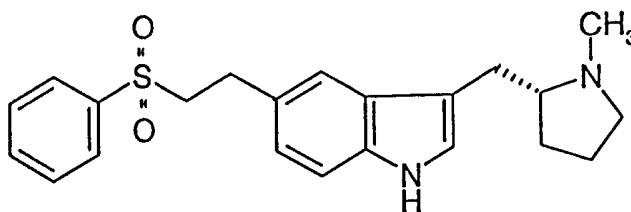
7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že redukce se provádí použitím lithiualuminium-hydridu v tetrahydrofuranu.

8. Způsob podle nároků 6 a 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že takto získaná sloučenina vzorce III se následně převede na sloučeninu vzorce IV



9. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že konverse se provádí za použití vhodné Heckovy reakce.

10. Způsob podle nároku 8 a 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že takto získaná sloučenina vzorce IV se následně převede na sloučeninu vzorce V



27.09.00

11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že konverse se provádí katalytickou hydrogenací.