

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.11.2010**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2012**
(Věstník č. 11/2012)

(21) Číslo dokumentu:

2010-837

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:

Vlasáková Růžena, Pečky, CZ

Hájíček Josef, Nehvizdy, CZ

Slavíková Markéta, Libčice nad Vltavou, CZ

(74) Zástupce:

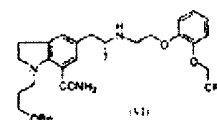
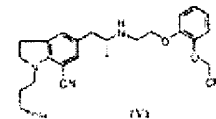
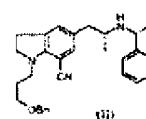
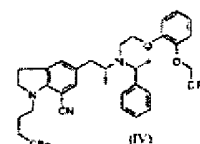
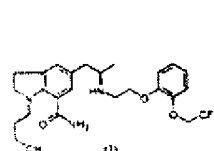
Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a
advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská
37, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby (-)-1-(3-hydroxypropyl)-5-
[(2R)-2-[(2,2,2-
trifluoroethoxy)fenoxyethyl]amino)propyl]-
2,3-dihydro-1H-indol-7-karboxamidu**

(57) Anotace:

Předložené řešení se týká nového způsobu výroby (-)-1-(3-hydroxypropyl)-5-[(2R)-2-[(2,2,2-trifluoroethoxy)fenoxyethyl]amino)propyl]-2,3-dihydro-1H-indol-7-karboxamidu vzorce I, známého rovněž pod názvem sílodosín, a jeho soli, přičemž způsob probíhá ve 4 stupních: stupeň A je alkylace sekundárního aminu obecného vzorce II, alkylačním činidlem obecného vzorce III, stupeň B je N-hydrogenolýza terciárního aminu obecného vzorce IV vodíkem na kovovém katalyzátoru, stupeň C je hydrolyza nitrilu obecného vzorce V působením alkalických činidel, a stupeň D je O-debenzylace amid-etheru obecného vzorce VI pomocí hydrogenolytických nebo trialkylsilylhalogenidových činidel.

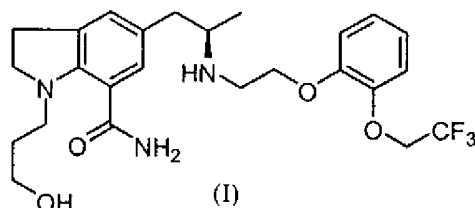


T182
2016-037

Způsob výroby (-)-1-(3-hydroxypropyl)-5-[(2*R*)-2-({2,2,2-trifluorethoxy}fenoxyethyl)amino)propyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-7-karboxamidu

Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu výroby (-)-1-(3-hydroxypropyl)-5-[(2*R*)-2-({2,2,2-trifluorethoxy}fenoxyethyl)amino)propyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-7-karboxamidu vzorce I, známého rovněž pod názvem silodosin, a jeho solí.



Dosavadní stav techniky

Silodosin vzorce I, známý rovněž pod označením KMD-3213, nebo chemicky (-)-1-(3-hydroxypropyl)-5-[(2*R*)-2-({2,2,2-trifluorethoxy}fenoxyethyl)amino)propyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-7-karboxamid, je vysoce selektivní antagonist α_1 -adrenoreceptorů potlačující kontrakce močového a zároveň vykazující minimální pokles krevního tlaku. Byl vyvinut ve formě (*R*)-enantiomeru japonskou společností Kissei Pharmaceutical pro léčbu benigní prostatické hyperplazie (BPH).

Podle původního způsobu popsaného v patentovém dokumentu EP 0 600 675 (Kissei Pharmaceutical) se racemický silodosin vyrábí mnohastupňovým způsobem z *N*-acetylindolinu, který se převede na 5-(2-brompropionyl)-derivát buď přímou acylací brompropionylhalogenidem, nebo dvojstupňově acylací propionylchloridem a následnou bromací. Deoxygenace působením triethylsilanu je následována nitrací do aromatického jádra (HNO_3); nitrosloučenina se potom konvertuje v kyanderivát redukcí (hydrogenace na PtO_2), diazotací a následnou reakcí diazoniové soli s kyanidem měďným. Takto vyrobený *N*-acetyl-7-kyan-5-(2-brompropyl)benzen (**A**) se potom převádí dvojstupňově v primární amin nejprve substitucí s azidem sodným a následující hydrogenací azidu na Pd/BaSO_4 . Zavedení 2-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)fenoxy]ethylové skupiny na dusík se provádí alkylací primárního aminu pomocí alkylačních činidel **B** odvozených od 2-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)fenoxy]ethanolu (bromid, mesylát, apod.).

Tentýž sekundární amin **C** se alternativně vyrábí alkylací 2-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)fenoxy]ethylaminu bromidem **A**. K optickému štěpení racemického aminu **C** se používá málo efektivní tvorby solí s kyselinou (+)-mandlovou.

Amin **C** se dále převádí na *N*-Boc-derivát (Boc je zkratka pro *tert*-butoxycarbonyl deriváty (Boc₂O)), který se potom alkalicky *N*-deacetyluje za vzniku *N*-nor-aminu. Potom se hydrolyzuje nitril na odpovídající karboxamid pomocí peroxidu v alkalickém prostředí, a získaný indolin se *N*-alkyluje nosylátem 3-*tert*-butyldimethylsilyloxypropylalkoholu. Nakonec se syntéza dokončí odstraněním chránicích skupin; nejprve se působením tetrabutylamonium fluoridu eliminuje TBS-skupina a potom se trifluoroctovou kyselinou ochrání amin za vzniku silodosinu. Nevýhoda způsobu tkví v mnohastupňovém způsobu, kdy teprve v pokročilém stadiu je zařazeno optické štěpení.

Způsob podle patentu JP 2002265444 (Kissei Pharmaceutical) popisuje výrobu opticky aktivního silodosinu, která se zahajuje optickým štěpením kyseliny 3-[*N*-(3-benzyloxypropyl)-7-kyanfenyl]-2-methylpropanové kyseliny pomocí soli s (1*S*,2*R*)-2-benzylaminocyklohexylmethanolem. Získaná (*R*)-kyselina (aktivace Im₂CO) se převede na amid, který se podrobí Hofmannovu odbourání (NaOCl) za vzniku *N*-acetyl-7-kyan-5-(2-aminopropyl)benzenu (**C**). Ten se alkyluje triflátem 3-benzyloxypropanolu, následující hydrolýzou alkalickým peroxidem se transformuje nitril v amid, a celý způsob se dokončí hydrogenolytickou debenzylací na palladiu. Nevýhoda způsobu spočívá v relativně málo efektivním optickém štěpení kyseliny.

Způsob podle patentu JP 2006188470 (Kissei Pharmaceutical; Asahi Glass) vychází z opticky aktivního *O,N*-chráněného *N*-(3-hydroxypropyl)-5-(2-amino-1-oxopropyl)indolinu, který se nejprve odredukováním karbonylového kyslíku transformuje v karbamát primárního aminu; jeho bromací v poloze 7 a následující substitucí s CuCN se vyrobí nitril. Následuje *N*-odechránění a potom alkylace uvolněného primárního aminu alkylačním činidlem **X**. Nakonec se vyrobí silodosin *O*-odechráněním a závěrečnou hydrolýzou nitrilu na karboxamid. Způsob má nevýhodu v nebezpečí racemizace výchozího aminoketonu, jakož i vzniku nečistot v důsledku přealkylování aminu.

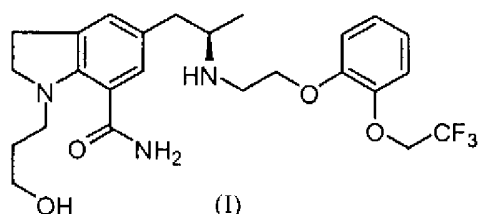
Podle způsobu patentu EP 1 806 340 (WO 2006046499, Kissei Pharmaceutical) se silodosin (**I**) vyrábí z benzoátu 3-[5-((2*R*)-2-aminopropyl-7-kyanindolin-1-yl)]propanolu, který se alkyluje mesylátem 2-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)fenoxy]ethanolu za vzniku sekundární base, která se zbavuje přealkylovaného produktu ve formě soli s kyselinou šťavelovou, potom se alkalicky hydrolyzuje ester a syntéza se dokončí působením alkalického peroxidu, při němž se transformuje nitril na amid. I tento způsob má nevýhodu v tom, že vznikají přealkylované nečistoty, které je potom nutné odstraňovat.

Způsobem podle patentu CN 101302183 (China Pharmaceutical University) se *N*-Boc-chráněný silodosin, *t*-butyl-[(1*R*)-2-[7-(aminokarbonyl)-1-(3-hydroxypropyl)indolin-5-yl]-1-methylethyl][2-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)fenoxy]ethyl]-karbamát, vyrábí alkylací *t*-butyl-(*R*)-[2-

[7-(aminokarbonyl)indolin-5-yl]-1-methylethyl][2-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)fenoxy]ethyl]-karbamátu 3-jodpropanolem v přítomnosti Na_2CO_3 a 18-crown-6.

Podstata vynálezu

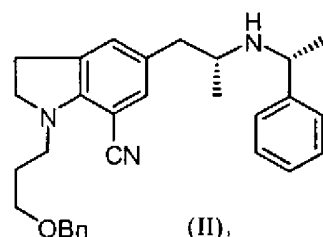
Předmětem vynálezu je nový efektivní způsob výroby silodosinu vzorce I



a jeho farmaceuticky akceptovatelných solí,

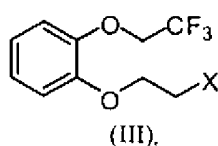
který zahrnuje

stupeň A - *N*-alkylaci sekundárního aminu obecného vzorce II



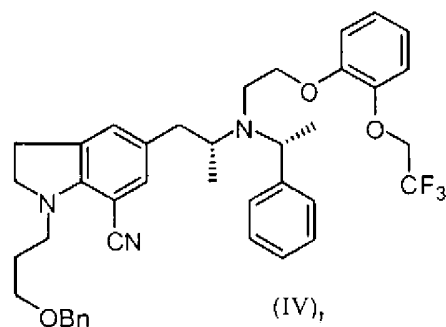
v němž Bn značí skupinu fenylnmethylovou, substituovanou nebo nesubstituovanou na benzenovém jádru, např. benzyl nebo 4-methoxybenzyl, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou,

alkylačním činidlem obecného vzorce III,



v němž X značí dobrou odstupující skupinu vybranou ze skupiny zahrnující halogen nebo skupinu alkansulfonyloxylovou RSO_2O nebo skupinu arensulfonyloxylovou ArSO_2O , R značí alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a Ar značí fenylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou,

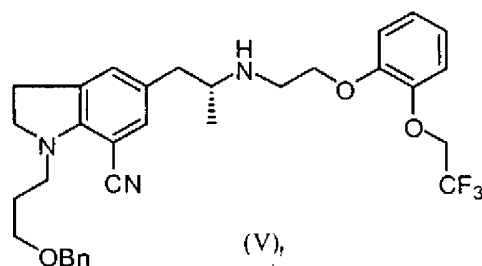
v přítomnosti base, v inertním organickém rozpouštědle vybraném ze skupiny karboxamidů, *N*-methylpyrrolidonu, C1 až C4 alkoholů a dimethylsulfoxidu, v rozmezí teplot 50 °C až teplota varu směsi, přednostně při 75 až 125 °C popřípadě v přítomnosti jodidu alkalického kovu, stupeň B - získaný terciární amin obecného vzorce IV,



v němž Bn je shora uvedeného významu,

se selektivně *N*-hydrogenolyzuje vodíkem na kovovém katalyzátoru za tlaku 0,1MPa až 5MPa, nebo pomocí formiátu amonného, v inertoním organickém rozpouštědle, vybraném z C1 až C3 alkoholů, cyklických etherů, ethylacetátu a toluenu nebo jejich směsi, v rozmezí teplot 10 až 60 °C,

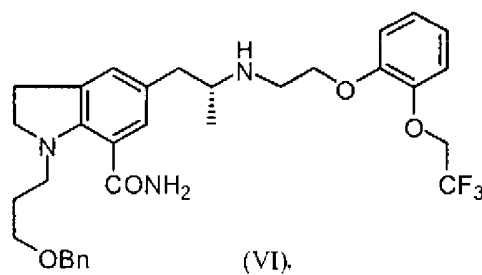
stupeň C - získaný nitril obecného vzorce V



v němž Bn je shora uvedeného významu,

se hydrolyzuje působením alkalických činidel jako jsou hydroxidy alkalických kovů, popřípadě v přítomnosti peroxidu vodíku, v polárních rozpouštědlech jako je methanol, ethanol, 1,2-dimethoxyethan (glym), nebo 1-methoxy-2(2-methoxyethoxy)ethan (diglym) nebo dimethylsulfoxid, při teplotě -10 °C až teplota varu směsi,

stupeň D se amid-ether obecného vzorce VI

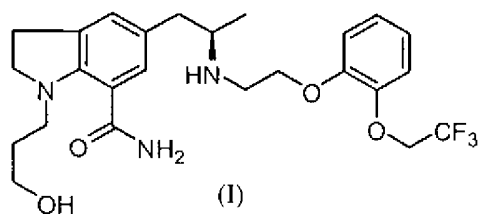


v němž Bn je shora uvedeného významu,

O-debenzyluje pomocí hydrogenolytických nebo trialkylsilylhalogenidových činidel, a popřípadě se převede působením farmaceuticky akceptovatelných kyselin na příslušné soli.

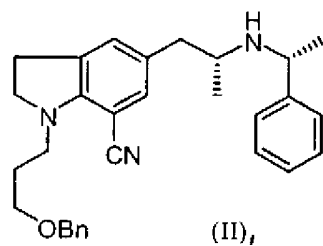
Detailní popis vynálezu

Způsob výroby opticky čistého nebo opticky obohaceného silodosinu vzorce I,



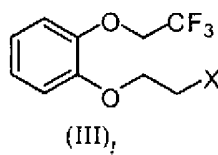
a jeho farmaceuticky akceptovatelných solí,

význačující se tím, že se sekundární amin obecného vzorce II

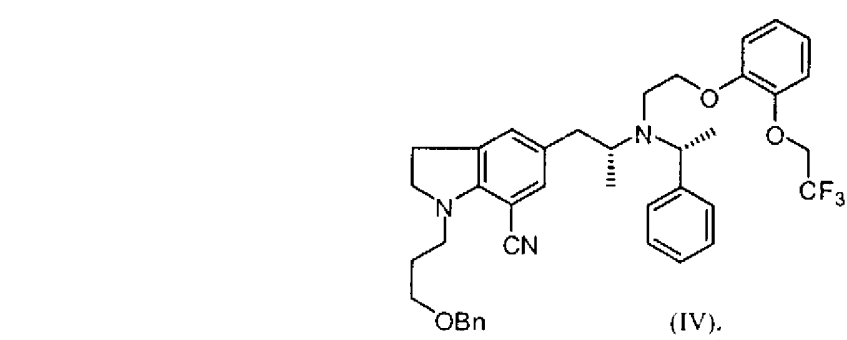


v němž Bn značí skupinu fenylmethylovou, substituovanou nebo nesubstituovanou na benzenovém jádru, např. benzyl nebo 4-methoxybenzyl, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou,

stupeň A - *N*-alkyluje alkylačním činidlem obecného vzorce III,



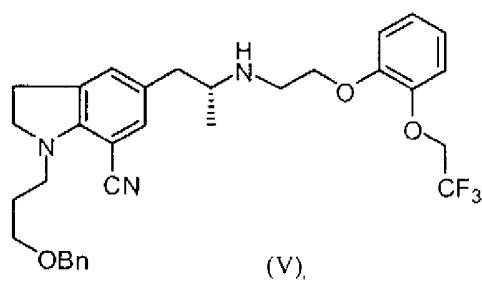
v němž X značí dobrou odstupující skupinu, jako jsou halogen nebo skupina alkansulfonyloxylová RSO_2O nebo skupina arensulfonyloxylová ArSO_2O , R značí alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a Ar značí fenylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou,



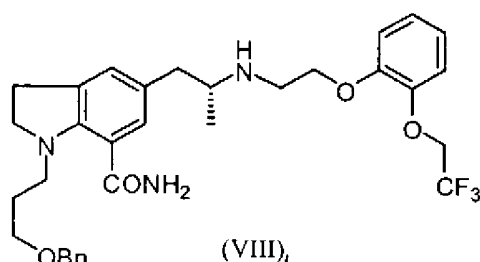
v němž Bn je shora uvedeného významu,

se selektivně *N*-hydrogenolyzuje vodíkem na kovovém katalyzátoru,

stupeň C - vyrobený nitril obecného vzorce V



v němž Bn je shora uvedeného významu,
se hydrolyzuje působením alkalických činidel,
stupeň D - a nakonec se amid-ether obecného vzorce VIII



v němž Bn je shora uvedeného významu,
O-debenzyluje pomocí dealkylačních činidel,
a v případě potřeby se získaný silodosin převede působením farmaceuticky akceptovatelných
kyselin na příslušné soli.

Zjistili jsme, že opticky čistý nebo opticky obohacený silodosin vzorce I, je možno efektivně, a ve vysoké čistotě vyrábět asymetrickým způsobem, který zajišťuje efektivitu výroby a vysokou optickou čistotu intermediátů, a rovněž zabraňuje tvorbě dvakrát *N*-alkylovaných aminů jakožto vedlejších produktů alkylace. Způsob výroby silodosinu ze sekundárního aminu obecného vzorce II zahrnuje 4 syntetické stupně.

Stupeň A. Alkylace aminu obecného vzorce II, v němž Bn značí skupinu fenylmethylovou, substituovanou nebo nesubstituovanou na benzenovém jádru, např. benzyl nebo 4-methoxybenzyl, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou, se provádí reakcí s alkylačním činidlem obecného vzorce V, v němž X značí dobrou odstupující skupinu, jako jsou halogen nebo skupina alkansulfonyloxylová nebo skupina arensulfonyloxylová. Přitom se jako halogenid použije jodid, bromid nebo chlorid. Podle jiného provedení se může použít skupina alkansulfonylová, jako např. skupina methansulfonylová, nebo skupina arensulfonylová, jako např. skupina benzensulfonylová nebo *para*-toluensulfonylová. Přitom se alkylační činidlo používá v množství 1 až 7 ekvivalentů, s výhodou 1,5 až 4 ekvivalentů, v přítomnosti base. Jako

base se mohou použít anorganické base, jako např. uhličitan draselný nebo sodný, nebo bráněné organické base, jako např. diisopropylethylamin, v množství 0,5 až 8 ekvivalentů, s výhodou 1 až 5 ekvivalentů. Alkylace se provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako jsou karboxamidy, např. dimethylformamid, dimethylacetamid, nebo *N*-methylpyrrolidon, nebo alkoholy, jako např. ethanol, nebo dimethylsulfoxid, v rozmezí teplot 50 °C až teplota varu směsi, přednostně při 75 až 125 °C.

Podle výhodné formy provedení se použije chlorid, bromid, alkansulfonát nebo arensulfonát v přítomnosti jodidu alkalického kovu, jako např. jodidu sodného nebo draselného, v množství 0,1 až 2 ekvivalenty, běžně 0,5 až 1,1 ekvivalentu, a reakce se provádí v dimethylformamidu při teplotě 90 až 125 °C. Podle zvláště výhodné formy provedení se alkylační činidlo, a/nebo base přidává v průběhu reakce po částech.

Stupeň B. Odstranění chirální 1-fenylethylové skupiny ve sloučenině obecného vzorce IV, v němž Bn má shora uvedený význam, se provádí hydrogenolýzou vodíkem na kovových katalyzátorech, jako je např. palladium. Přitom se buď používá plynný vodík nebo se alternativně hydrogenolýza provádí pomocí formiátu amonného. Hydrogenolýza se provádí v inertním organickém rozpouštědle jako např. v nižších alkoholech, např. v methanolu, ethanolu nebo isopropylalkoholu, nebo v cyklických etherech jako je tetrahydrofuran nebo 1,4-dioxan, nebo v ethylacetátu nebo toluenu, nebo jejich směsi, za tlaku 0,1 až 5 MPa v rozmezí teplot 10 až 60 °C, výhodně 20 až 50 °C.

Podle výhodné formy provedení se použije např. vodíku na Pd/C v prostředí alkoholu jako je methanol, ethanol nebo isopropylalkohol, nebo jejich směsi s vodou, za tlaku 0,1 až 3 MPa.

Stupeň C. Transformace nitrilové skupiny ve sloučenině obecného vzorce V, v němž Bn značí totéž co nahoře, na skupinu karboxamidovou se provádí pomocí alkalických činidel jako jsou hydroxidy alkalických kovů, například hydroxid sodný nebo draselný v polárních rozpouštědlech jako je methanol, ethanol nebo dimethylsulfoxid, při teplotě -10 °C až teplota varu směsi. Výhodně se proces realizuje alkalickými hydroxidy v přítomnosti peroxidu vodíku v dimethylsulfoxidu při teplotě -10 až 100 °C, zvláště výhodně v rozmezí 0 °C až 40 °C.

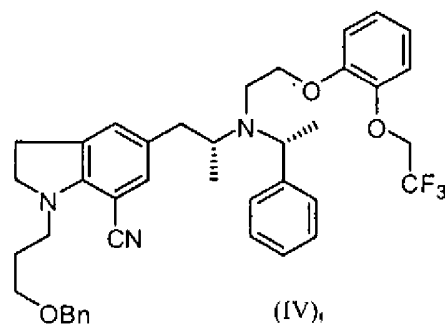
Stupeň D. Odchránění *O*-benzylové chránicí skupiny ve sloučenině obecného vzorce VI, v němž Bn značí totéž co nahoře, se provádí dealkylačními procesy pomocí odchraňujících činidel jako jsou hydrogenolytická činidla nebo trialkylsilylhalogenidová činidla. Jako

hydrogenolytické činidlo se používá vodík na kovovém katalyzátoru, jako například na palladiu nebo platině, v inertních rozpouštědlech jako je např. ethanol, methanol, 2-methyltetrahydrofuran nebo tetrahydrofuran, ethylacetát nebo jejich směsích v rozmezí teplot 10 až 50 °C. Jako trialkylsilylhalogenidové činidlo se používá např. trimethylsilyljodid v inertním rozpouštědle, např. v dichlormethanu, chloroformu nebo toluenu, v rozmezí teplot -5 až + 40 °C, výhodně v rozmezí teplot 5 až 25 °C.

Podle výhodné formy provedení se použije vodíku na Pd/C v prostředí alkoholu jako je methanol nebo ethanol nebo ethylacetát, nebo jejich směs. Podle jiné výhodné formy provedení se odchránění provádí trimethylsilyljodidem v dichlormethanu v rozmezí teplot 5 až 25 °C.

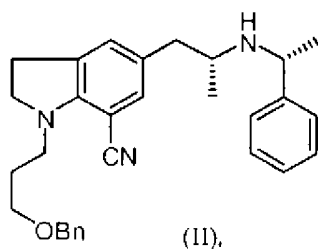
Získaná sloučenina vzorce I (silodosin) se nakonec čistí krystalizací z vhodného organického rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, jako je např. ethylacetát, 2-propanol nebo methanol. V případě potřeby se získaný silodosin působením farmaceuticky akceptovatelných kyselin převede na odpovídající sůl.

Způsob podle vynálezu zahrnuje jako klíčový stupeň výrobu opticky čistého nebo opticky obohaceného terciárního aminu obecného vzorce IV,



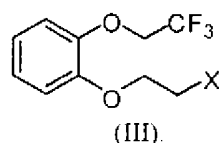
v němž Bn značí skupinu fenylmethylovou, substituovanou nebo nesubstituovanou na benzenovém jádru, např. benzyl nebo 4-methoxybenzyl, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou,

vyznačující se tím, že se sekundární amin obecného vzorce II,



v němž Bn je shora uvedeného významu

N-alkyluje alkylačním činidlem obecného vzorce III,



v němž X značí dobrou odstupující skupinu, jako jsou halogen nebo skupina alkansulfonyloxylová RSO_2O nebo skupina arensulfonyloxylová ArSO_2O , R značí alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a Ar značí fenylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou.

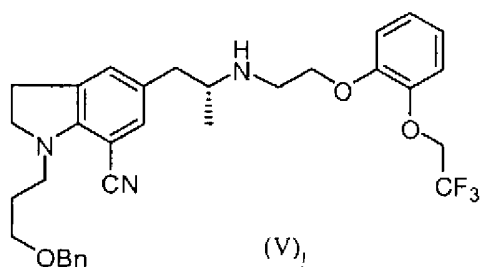
Tento způsob zajišťuje, že terciární amin obecného vzorce IV, jakož i všechny následující intermediáty obecných vzorců V a VI, stejně tak jako silodosin vzorce I, budou prosté přealkylovaných produktů. Toto je založeno na experimentálním zjištění, že terciární amin obecného vzorce IV je příliš stericky bráněný, takže k další alkylaci, tj. kvarternizaci, nemůže dojít.

Alkylace aminu obecného vzorce II, v němž Bn značí skupinu fenylmethylovou, substituovanou nebo nesubstituovanou na benzenovém jádru, např. benzyl nebo 4-methoxybenzyl, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou, se provádí reakcí s alkylačním činidlem obecného vzorce III, v němž X značí dobrou odstupující skupinu, jako jsou halogen nebo skupina alkansulfonyloxylová nebo skupina arensulfonyloxylová. Přitom se jako halogenid použije jodid, bromid nebo chlorid. Podle jiného provedení se může použít skupina alkansulfonylová, jako např. skupina methansulfonylová, nebo skupina arensulfonylová, jako např. skupina benzensulfonylová nebo *para*-toluensulfonylová. Alkylační činidlo se používá v množství 1 až 7 ekvivalentů, s výhodou 1,5 až 4 ekvivalentů, v přítomnosti baše. Jako baše se mohou použít anorganické baše, jako např. uhličitán draselný nebo sodný, nebo bráněné organické baše, jako např. diisopropylethylamin, v množství 0,5 až 8 ekvivalentů, s výhodou 1 až 5 ekvivalentů. Alkylace se provádí v inertním organickém rozpouštědle jako jsou karboxamidy, např. dimethylformamid, dimethylacetamid, nebo *N*-methylpyrrolidon, nebo alkoholy, jako např. ethanol, nebo dimethylsulfoxid, v rozmezí teplot 50 °C až teplota varu směsi, přednostně při 75 až 125 °C.

Podle výhodné formy provedení se jako sloučenina obecného vzorce III použije chlorid, bromid, alkansulfonát nebo arensulfonát v přítomnosti jodidu alkalického kovu, jako např. jodidu sodného nebo draselného, v množství 0,1 až 2 ekvivalenty, běžně 0,5 až 1,1 ekvivalentu, a

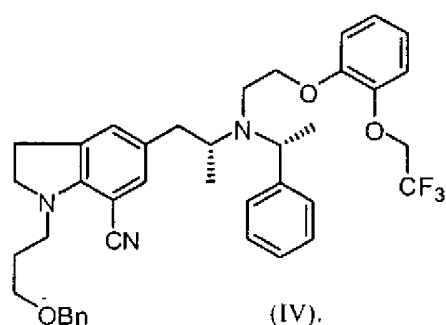
reakce se provádí v dimethylformamidu při teplotě 90 až 125 °C. Podle zvláště výhodné formy provedení se alkylační činidlo, popřípadě i base přidává v průběhu reakce po částech.

Způsob podle vynálezu zahrnuje i výrobu pokročilého intermediátu, nitrilu obecného vzorce V, opticky čistého nebo opticky obohaceného,



v němž Bn značí skupinu fenylmethylovou, substituovanou nebo nesubstituovanou na benzenovém jádru, např. benzyl nebo 4-methoxybenzyl, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou,

spočívající v tím, že se terciární amin obecného vzorce IV,



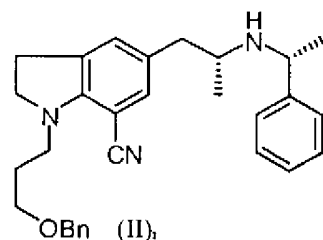
v němž Bn je shora uvedeného významu,

selektivně *N*-hydrogenolyzuje vodíkem na kovovém katalyzátoru.

Selektivní odstranění chirální 1-fenylethylové skupiny ve sloučenině obecného vzorce IV v přítomnosti *O*-benzylové skupiny, se provádí hydrogenolýzou vodíkem na kovových katalyzátorech, jako je např. palladium. Přitom se buď používá plynný vodík, nebo se alternativně hydrogenolýza provádí pomocí formiátu amonného. Hydrogenolýza se provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako např. v nižších alkoholech, např. v methanolu, ethanolu nebo isopropylalkoholu, nebo v cyklických etherech, jako je tetrahydrofuran nebo 1,4-dioxan, nebo v ethyl-acetátu nebo toluenu, nebo jejich směsi, za tlaku 0,1 až 5 MPa v rozmezí teplot 10 až 60 °C, s výhodou v rozmezí 20 až 50 °C.

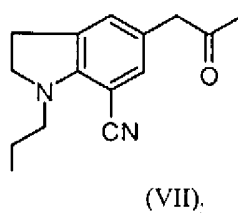
Podle výhodné formy provedení se použije např. vodíku na Pd/C v prostředí alkoholu jako je methanol, ethanol nebo isopropylalkohol nebo jejich směsí s vodou, za tlaku 0,1 až 3 MPa.

Výchozí opticky čistý nebo opticky obohacený sekundární amin obecného vzorce II,



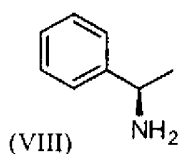
v němž Bn značí skupinu fenylmethylovou, substituovanou nebo nesubstituovanou na benzenovém jádru, např. benzyl nebo 4-methoxybenzyl, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou,

se výhodně vyrábí způsobem, který spočívá v tom, že se keton obecného vzorce VII,



v němž Bn je shora uvedeného významu,

diastereoselektivně reduktivně aminuje s (*R*)-aminem vzorce VIII.



Způsob výroby aminu vzorce II spočívá v tom, že se keton obecného vzorce VII, v němž Bn značí skupinu fenylmethylovou, substituovanou nebo nesubstituovanou na benzenovém jádru, např. benzyl nebo 4-methoxybenzyl, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou, diastereoselektivně reduktivně aminuje s (*R*)-aminem vzorce VIII, který se používá v množství 0,9 až 1,5 ekvivalentu, výhodně s 1 až 1,1 ekvivalentu. Nezbytné pro úspěšnost způsobu je přítomnost Lewisovské kyseliny, např. tetraisopropoxidu titaničitého, nebo Bronstedovy kyseliny, např. benzoové kyseliny nebo alifatické karboxylové kyseliny, např. kyselina octová. Tyto kyseliny se používají v množství 0,1 až 3 ekvivalenty, výhodně 0,5 až 1,3 ekvivalentu. Reduktivní aminace se provádí v prostředí vodíku a kovového katalyzátoru v inertním organickém rozpouštědle v rozmezí teplot 0 °C až teplota varu směsi, výhodně 20 až

40 °C. Reakce se provádí v inertním organickém rozpouštědle jako jsou cyklické ethery, např. tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran nebo 1,4-dioxan, nebo jejich směsi.

Podle výhodné formy provedení se reduktivní aminace provádí v přítomnosti benzoové kyseliny vodíkem v přítomnosti Adamsova katalyzátoru v tetrahydrofuranu, 2-methyltetrahydrofuranu nebo dioxanu při teplotě 20 až 35 °C.

Následující příklady provedení ilustrují, avšak nikterak neomezují, obecnost způsobu výroby podle vynálezu.

Příklady provedení

Příklad 1

Příprava sloučeniny vzorce I (silodosin; 1-(3-hydroxypropyl)-5-[(2*R*)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)fenoxy]ethyl}amino)propyl]indolin-7-karboxamid)

38 mg (0,06 mmol) 1-[3-(benzyloxy)propyl]-5-[(2*R*)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)fenoxy]ethyl}amino)propyl]indolin-7-karboxamidu (obecný vzorec VI: Bn = PhCH₂) se rozpustí v 1 ml suchého dichlormethanu, v inertní atmosféře se k roztoku přikape 0,02 ml (0,14 mmol) trimethylsilyljodidu. Po 30 min míchání za laboratorní teploty se reakce ukončí přidavkem 0,02 ml (0,49 mmol) methanolu. Po odpaření rozpouštědla se směs rozdělí mezi vodu (5 ml) a ethylacetát (5 ml). Vodná vrstva se třepe ještě s ethylacetátem (2x 5 ml). Spojené organické podíly se promyjí nasyceným roztokem pyrosiřičitanu sodného (3 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (3 ml) a solankou (3 ml). Po sušení bezvodým síranem sodným a odpaření rozpouštědla se získá 21 mg (0,04 mmol) produktu jako polotuhý olej. Po opětovném rozpuštění v 0,5 ml ethylacetátu a ochlazení silodosin (vzorec I) vykristaluje (t.t. 99,1 až 101,6 °C).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,07 (3H, d, J=6,2 Hz), 1,79 (2H, pent., J=6,1 Hz), 2,33 (bs), 2,52 (1H, dd, J=6,8, 13,5 Hz), 2,68 (1H, dd, J=6,5, 13,5 Hz), 2,93-3,10 (5H, m), 3,18 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,41 (2H, t, J=8,7 Hz), 3,73 (2H, t, J= 5,6 Hz), 4,06-4,12 (2H, m), 4,3 (2H, q, J=8,4 Hz), 6,12 (bs), 6,73 (bs), 6,88-7,06 (5H, m), 7,17 (1H, s).

Příklad 2

Příprava sloučeniny obecného vzorce VI: Bn = PhCH₂ (1-[3-(benzyloxy)propyl]-5-[(2*R*)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-fenoxy]ethyl}amino)propyl]indolin-7-karboxamid)

60 mg (0,11 mmol) 1-[3-(benzyloxy)propyl]-5-[(2*R*)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoromethoxy)fenoxy]ethyl}amino)propyl]indolin-7-karbonitrilu (obecný vzorec V: Bn = PhCH₂) se rozpustí ve 3 ml

dimetylsulfoxidu, a v atmosféře dusíku se přidá 0,15 ml 5 M roztoku hydroxidu sodného. Směs se ochladí v ledové lázni a za chlazení se přikape 0,15 ml (1,5 mmol) 30% peroxidu vodíku. Směs se míchá 10 min v ledové lázni, pak 20 h za laboratorní teploty. Ke směsi se potom přidá roztok pyrosiřičitanu sodného (75 mg, 0,4 mmol) ve 3 ml vody, po 10 minutách míchání se extrahuje do ethylacetátu (3x 5 ml) a spojené organické podíly se promyjí vodou (2x 3 ml). Odpařením rozpouštědla se získá 50 mg (0,09 mmol) surového produktu jako oranžový olej.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,06 (3H, d, $J=6,2$), 1,85-1,91 (2H, m), 2,51 (1H, dd, $J=7,1,13,5$ Hz), 2,72 (1H, dd, $J=6,2,13,5$ Hz), 2,93-3,04 (5H, m), 3,11-3,17 (2H, m), 3,44 (2H, t, $J=8,3$ Hz), 3,51 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,06-4,09 (2H, m), 4,31 (2H, q, $J=8,4$ Hz), 4,47 (2H, s), 5,61 (bs), 6,89-7,05 (5H, m), 7,28-7,35 (6H, m).

Příklad 3

Příprava sloučeniny obecného vzorce V: $\text{Bn} = \text{PhCH}_2$ (1-[3-(benzyloxy)propyl]-5-[(2*R*)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)fenoxy]ethyl}amino)propyl]indolin-7-karbonitril)

124 mg (0,18 mmol) 1-[3-(benzyloxy)propyl]-5-[(2*R*)-2-({(1*R*)-1-fenylethyl}{2,2,2-trifluorethoxy)fenoxy]ethyl}amino)propyl]indolin-7-karbonitrilu (obecný vzorec IV: $\text{Bn} = \text{PhCH}_2$) se rozpustí ve 4 ml ethanolu a přidá se 54 mg 5% Pd/C. Aparatura se 3x vypláchne vodíkem, a potom se hydrogenuje 19 hodin za tlaku 1,2 MPa a teploty 50 °C. Po odfiltrování katalyzátoru a odpaření rozpouštědla se získá 97 mg (0,17 mmol) surového produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,99 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 1,87-1,96 (2H, m), 2,35 (1H, dd, $J=7,0,13,6$ Hz), 2,55 (1H, dd, $J=6,3,13,6$ Hz), 2,79-3,00 (5H, m), 3,42-3,61 (6H, m), 4,00-4,06 (2H, m), 4,25 (2H, q, $J=8,4$ Hz), 4,44 (2H, s), 6,81-6,96 (6H, m), 7,18-7,27 (5H, m).

Příklad 4

Příprava sloučeniny obecného vzorce IV: $\text{Bn} = \text{PhCH}_2$ (1-[3-(benzyloxy)propyl]-5-[(2*R*)-2-({(1*R*)-1-fenylethyl}{2-[2-(2,2,2-trifluorethoxy)fenoxy]ethyl}amino)propyl]indolin-7-karbonitril) 0,60 g (1,32 mmol) 1-[3-(benzyloxy)propyl]-5-[(2*R*)-2-({(1*R*)-1-fenylethyl}amino)-propyl]indolin-7-karbonitrilu (obecný vzorec II: $\text{Bn} = \text{PhCH}_2$), 0,72 g (3,34 mmol) 1-(2-bromethoxy)-2-(2,2,2-trifluorethoxy)benzenu (obecný vzorec III: $\text{X} = \text{Br}$), 0,37 g (2,68 mmol) uhličitanu draselného a 0,27 g (1,63 mmol) jodidu draselného v 3,8 ml *N,N*-dimethylformamidu se zahřívá v uzavřené trubici na teplotu 110 °C. Po 2,5 hodinách se přidá 0,27 g (0,9 mmol) 1-(2-bromethoxy)-2-(2,2,2-trifluorethoxy)benzenu (obecný vzorec III: $\text{X} = \text{Br}$) a 0,15 g (1,08 mmol) uhličitanu draselného. Po dalších 16 hodinách zahřívání se ještě přidá 0,28 g (0,9 mmol) 1-(2-bromethoxy)-2-(2,2,2-trifluorethoxy)benzenu (obecný vzorec III: $\text{X} = \text{Br}$) a 0,15 g (1,08 mmol)

uhličitanu draselného. Reakční směs se zahřívá celkem 21,5 hodin. Přidá se 6 ml vody, a směs se třepá s 3 x 8 ml ethyl-acetátu. Spojené organické podíly se pak promyjí 3 x 3 ml vody. Rozpouštědlo se odpaří a produkt se čistí sloupcovou chromatografií, eluent petrolether : ethyl-acetát 6:1. Získá se 0,398 g (44,8%) 1-[3-(benzyloxy)propyl]-5-[(2*R*)-2-([(1*R*)-1-fenylethyl]{2-[2-(2,2,2-trifluormethoxy)+fenoxy]ethyl}amino)propyl]indolin-7-karbonitrilu (obecný vzorec IV: Bn = PhCH₂).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,97 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,39 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,93-1,99 (2H, m), 2,23 (1H, dd, J=13,4, 8,7 Hz), 2,62 (1H, dd, J=13,4, 5,2 Hz), 2,77-3,06 (5H, m), 3,49 (2H, t, J=8,7 Hz), 3,59-3,67 (4H, m), 3,86-4,02 (3H, m), 4,35 (2H, q, J=8,4 Hz), 4,51 (2H, s), 6,62-7,04 (5H, m), 7,21-7,34 (11H, m).

Příklad 5

a) Příprava benzoátu sloučeniny obecného vzorce II: Bn = PhCH₂ 1-[3-(benzyloxy)propyl]-5-[(2*R*)-2-([(1*R*)-1-fenylethyl]amino)propyl]indolin-7-karbonitril

2,79 g (8,0 mmol) 1-[3-(benzyloxy)propyl]-5-(2-oxopropyl)indolin-7-karbonitrilu (obecný vzorec VII: Bn = PhCH₂) se rozpustí v 50 ml suchého tetrahydrofuranu, přidá se 1,04 g (8,5 mmol) kyseliny benzoové a přikape se 1,1 ml (8,5 mmol) (*R*)-1-fenylethylaminu (vzorec VIII). Po 10 minutách míchání za laboratorní teploty se přidá 0,10 g (0,5 mmol) Adamsova katalyzátoru, a aparatura se 3x propláchne vodíkem. Potom se hydrogenuje za mírného přetlaku vodíku (cca 100 Pa) 24 h za laboratorní teploty. Po odfiltrování katalyzátoru a odpaření rozpouštědla se získá 5,10 g surového produktu vzorce II ve formě benzoátu jako světle žlutý olej.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,1 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,59 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,95-1,98 (2H, m), 2,46 (1H, dd, J=8,9, 13,2 Hz), 2,80-2,98 (4H, m), 3,48-3,67 (6H, m), 4,18-4,25 (1H, m), 4,50 (2H, s), 6,70-6,73 (2H, m), 7,25-7,55 (13H, m), 7,92 (2H, bs), 8,12-8,16 (2H, m).

b) Převedení benzoátu na hydrochlorid sloučeniny obecného vzorce II: Bn = PhCH₂

2,60 g (4,5 mmol) benzoátu 1-[3-(benzyloxy)propyl]-5-[(2*R*)-2-([(1*R*)-1-fenylethyl]amino)-propyl]indolin-7-karbonitrilu se rozpustí v 35 ml ethyl-acetátu, přidá se 25 ml 10% vodného roztoku uhličitanu sodného, a míchá se 30 min za lab. teploty. Organická fáze se oddělí, vodná fáze se vytřepe do 20 ml ethyl-acetátu. Rozpouštědlo se odpaří; báze se získá ve formě žlutého oleje (2,03 g, 99,1%).

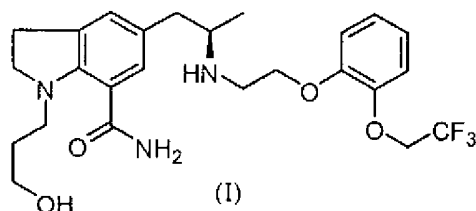
Tato báze (0,56 g, 1,23 mmol) se míchá v 5 ml ethanolického chlorovodíku 30 min, pak se přidá 5 ml vody. Vyloučený produkt se odsaje. Získá se 0,419 g (69,3%) béžových krystalů

hydrochloridu 1-[3-(benzyloxy)propyl]-5-[(2*R*)-2-{[(1*R*)-1-fenylethyl]amino}propyl]indolin-7-
karbonitrilu.

¹H-NMR (MeOD) δ 1.18 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.70 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.94 (2H, pent, J=6.6 Hz),
2.44-2.54 (1H, m), 2.91 (2H, t, J=8.6 Hz), 3.08-3.18 (2H, m), 3.54-3.68 (6H, m), 4.49 (2H, s),
4.60 (1H, q, J=6.8 Hz), 6.85 (2H, m), 7.22-7.32 (5H, m), 7.43-7.61 (5H, m).

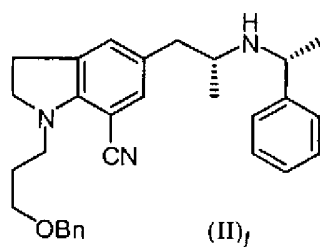
PATENTOVÉ NÁROKY

- 1) Způsob výroby opticky čistého nebo opticky obohaceného silodosinu vzorce I,



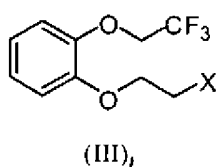
a jeho farmaceuticky akceptovatelných solí,

vyznačující se tím, že se sekundární amin obecného vzorce II,



v němž Bn značí skupinu fenylnmethylovou, substituovanou nebo nesubstituovanou na benzenovém jádru, vybranou ze skupiny benzyl nebo 4-methoxybenzyl, skupinu benzhydrylovou nebo tritylovou,

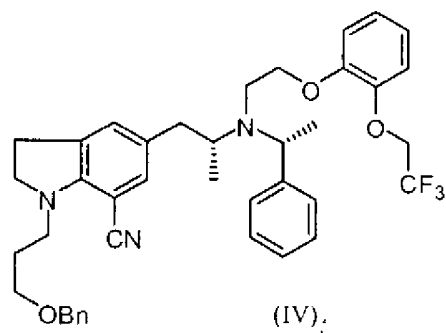
ve stupni A se *N*-alkyluje alkylačním činidlem obecného vzorce III,



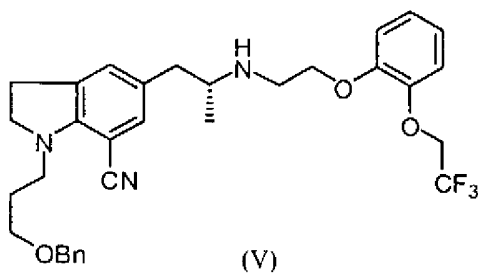
v němž X značí dobrou odstupující skupinu vybranou ze skupiny zahrnující halogen nebo skupinu alkansulfonyloxylovou RSO_2O nebo skupinu arensulfonyloxylovou ArSO_2O , R značí alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a Ar značí fenylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou,

v přítomnosti base, v inertním organickém rozpouštědle vybraném ze skupiny karboxamidů, *N*-methylpyrrolidonu, C1 až C4 alkoholů a dimethylsulfoxidu, v rozmezí teplot 50 °C až teplota varu směsi, přednostně při 75 až 125 °C popřípadě v přítomnosti jodidu alkalického kovu,

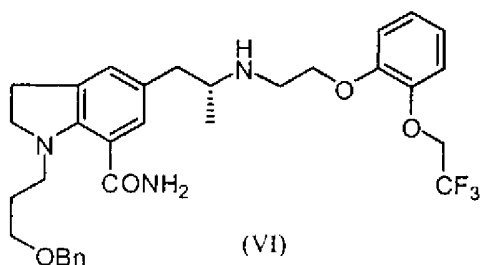
ve stupni B se získaný terciární amin obecného vzorce IV,



v němž Bn je shora uvedeného významu,
selektivně *N*-hydrogenolyzuje vodíkem na kovovém katalyzátoru za tlaku 0,1 MPa až 5 MPa, nebo pomocí formiátu amonného, v inertním organickém rozpouštědle, vybraném z C1 až C3 alkoholů, cyklických etherů, ethylacetátu a toluenu nebo jejich směsi, v rozmezí teplot 10 až 60 °C, ve stupni C získaný nitril obecného vzorce V



se hydrolyzuje působením alkalických činidel jako jsou hydroxidy alkalických kovů, popřípadě v přítomnosti peroxidu vodíku, v polárních rozpouštědlech vybraných ze skupiny methanol, ethanol, 1,2-dimethoxyethan, nebo 1-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)ethan nebo dimethylsulfoxid, při teplotě -10 °C až teplota varu směsi, ve stupni D se amid-ether obecného vzorce VI



O-debenzyluje pomocí hydrogenolytických nebo trialkylsilylhalogenidových činidel, a popřípadě se převede působením farmaceuticky akceptovatelných kyselin na příslušné soli.

