

P 0 2 0 1 5 5 8



PCT/HU00/00079

Eljárás spiro[*cis*-4-(β -hidroxietiloxi)-ciklohexán-[3*H*]indol]-2' [1'*H*]-on származékok előállítására

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~Bejelentő: SANOFI-SYNTHELABO, 174, avenue de France F-75013 Paris~~
France

Uniós elsőbbség: 1999. július 15. (1999.07.15.) P9902377 (HU)

Nemzetközi bejelentés: PCT/HU00/00079 (2000.07.13.)

közzététel: WO/00/05759 (2001.01.25.)

Képviselő: Mármárosi Tamásné

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest
(a Szabadalmi Ügyvivői törvény 12 § (1) bekezdése alapján)

KIVONAT

A találmány tárgya ^{új} eljárás I általános képletű spiro[*cis*-4-(β -hidroxietiloxi)-ciklohexán-[3*H*]indol]-2' [1'*H*]-on előállítására

- mely képletben

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogén, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoxi, C₁₋₄ alkiltio, C₁₋₄ polifluoralkil, C₁₋₄ polifluoralkoxi, C₃₋₇ cikloalkiloxi, C₃₋₇ cikloalkiltio, fenoxi, benziloxi vagy nitrocsoport-

II általános képletű dispiro[(1,3-dioxolán)-2,4'-ciklohexán-[3*H*]indol]-2'' [1''*H*]-on származékok redukálásával azzal jellemezve, hogy a redukciót

a) nátrium-cianobórhidriddel Lewis-sav jelenlétében, vagy

b) nátrium-bórhidriddel erős szerves sav jelenlétében

végzik.

Jelentő aláírása: (i) és (ii)

Tamásné aláírása

P 0 2 0 1 5 5 8

1

A2

5540

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Eljárás spiro[*cis*-4-(β -hidroxietiloxi)-ciklohexán-[3*H*]indol]-2'[1'*H*]-on származékok
előállítására

Bejelentő: SANOFI-SYNTHELABO, 174, avenue de France F-75013 Paris
France

Feltalálók:

- HÉJA, Gergely, H-1131 Budapest (HU)
- CSIKÓS, Éva, H-1038 Budapest (HU)
- GÖNCZI, Csaba, H-1016 Budapest (HU)
- HALÁSZ, Judit, H-1046 Budapest (HU)
- HAJDÚ, Félix, H-1125 Budapest (HU)
- HERMECZ, István, H-1092 Budapest (HU)
- KIS, László, H-1075 Budapest (HU)
- NAGY, Lajos, H-2000 Szentendre (HU)
- SÁNTÁNÉ CSUTOR, Andrea, H-1023 Budapest (HU)
- SIMON, Kálmán, H-1118 Budapest (HU)
- SZOMOR, Tiborné, H-1013 Budapest (HU)
- SZVOBODA, Györgyné, H-2120 Dunakeszi (HU)

Unió elsőbbség: 1999. július 15. (1999.07.15.) P9902377 (HU)

Nemzetközi bejelentés: PCT/HU00/00079 (2000.07.13.)

közzététel: WO/00/05759 (2001.01.25.)

Képviselő: Mármárosi Tamásné

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest
(a Szabadalmi Ügyvivői törvény 12 § (1) bekezdése alapján)

Case 869/MK

A találmány tárgya eljárás I általános képletű spiro[*cis*-4-(β -hidroxietiloxi)-ciklohexán-[3*H*]indol]-2' [1'*H*]-on származékok előállítására.

A spiro[*cis*-4-(β -hidroxietiloxi)-ciklohexán-1,3'-(5'-etoxi)-[3*H*]indol]-2' [1'*H*]-on fontos közbenső terméke az SR 121463 vazopresszin V₂ antagonistá hatású szernek. Ezen vegyület és a megfelelő I képletű közbenső termék előállítását a WO 9715556 számú szabadalmi bejelentés ismerteti.

Az idézett szabadalmi leírásban ismertetett eljárás szerint az I általános képletű vegyületeket a II általános képletű vegyületekből állítják elő cink-bórhidrid redukáló szerrel trimetil-klórszilán jelenlétében diklórmétán dietil-éter elegyben. Ezen eljárás szerint a szükséges *cis*-izomert 50 - 54%-os termeléssel lehet előállítani. A reakció idő hosszú, kb. 20 óra, a reagens cink-bórhidridet *in situ* kell előállítani (szintén kb. 20 óra a reakcióidő), a dietil-éter oldószerként nem helyettesíthető.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a reakció egyszerűbb körülmények között elvégezhető.

Találmányunk tárgya eljárás I általános képletű spiro[*cis*-4-(β -hidroxietiloxi)-ciklohexán-[3*H*]indol]-2' [1'*H*]-on előállítására

- mely képletben

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogén, C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkoxi, C₁₋₄alkiltio, C₁₋₄polifluoralkil, C₁₋₄polifluoralkoxi, C₃₋₇ cikloalkiloxi, C₃₋₇ cikloalkiltio, fenoxi, benziloxi vagy nitrocsoport-

II általános képletű dispiro[(1,3-dioxolán)-2,4'-ciklohexán-[3*H*]indol]-2'' [1''*H*]-on származékok redukálásával azzal jellemezve, hogy a redukciót

a) nátrium-cianobórhidriddel Lewis-sav jelenlétében, vagy

b) nátrium-bórhidriddel erős szerves sav jelenlétében

végezzük.

A redukálószerként alkalmazott nátrium-cianobórhidrid és nátrium-bórhidrid kereskedelmi forgalomban kapható termékek.

A találmány szerinti eljárásban Lewis-savként alumínium-kloridot, cink-kloridot, vas/III/-kloridot, előnyösen bórt trifluorid-éterátot, erős szerves savként trifluor-ecetsavat, diklór-ecetsavat, metánszulfonsavat, trifluor-metánszulfonsavat, előnyösen triklór-ecetsavat alkalmazhatunk.

A találmány szerinti eljárás további előnye, hogy a dietil-éter oldószerként való alkalmazása kiküszöbölhető, oldószerként halogénezett szénhidrogének, előnyösen diklórmétán alkalmazható.

A találmány szerinti eljárással a tiszta cis-izomer 67-75%-os termeléssel nyerhető ki.

A találmányunk szerinti eljárásokat az alábbi példákkal illusztráljuk, anélkül, hogy az oltalmi kört a példákra korlátoznánk.

Példa:

1.) 121,3 g dispiro[(1,3-dioxolán)-2,4'-ciklohexán-1',3''-(5''-etoxi)-[3*H*]indol]-2''[1''*H*]-on 1000 ml diklórmétánnal készült oldatába inert atmoszférában 37,2 g nátrium-cianobórhidridet adunk. A reakcióelegybe -5 °C-on 170,3 g bórtrifluorid-éterátot csepegtetünk. Ezután az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni (kb. 45 perc), majd 1,5 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. A híg szuszpenzióhoz 500 ml 10%-os nátrium-hidroxid oldatot csepegtetünk, majd 30 perc keverés után a reakcióelegyből a diklórmétánt kidesztilláljuk. Szobahőmérsékletre való visszahűtés után 500 ml etanolt adunk lassan a vizes elegyhez, és ezután 1 órán át keverve forraljuk. Az etanolt vákuumban kidesztilláljuk, a maradékot 300 ml vízzel hígítjuk, és 4-szer 100 ml diklórmétánnal extraháljuk, 2-szer 250 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk. A visszamaradó barna olajat 350 ml toluolban forralva felvesszük, aktív szénnel derítjük, szűrjük. A kikristályosodott anyagot leszívátjuk. A kapott 100,6 g (82 %) terméket 300 ml toluolból átkristályosítjuk. Így 91 g megfelelő tisztaságú terméket kapunk. Termelés 74,5 %. Izomerarány (HPLC) cis:95,5%; trans 1,8%.

2.) 9.1 g dispiro[(1,3-dioxolán)-2,4'-ciklohexán-1',3''-(5''-etoxi)-[3*H*]indol]-2''[1''*H*]-on-t 100 ml diklórmétánban oldunk, hozzászórunk 3,4 g nátrium-bórhidridet és 0,6 g benzil-trietilammónium-kloridot. Szobahőmérsékleten kb. 1 óra alatt hozzácsepegtetjük 29,4 g triklórecetsav 50 ml diklórmétánnal készült oldatát. Az elegyet még 1 órán át keverjük, majd 130 ml N nátriumhidroxid oldatot csurgatunk hozzá. 30 perc keverés után a diklórmétánt vákuumban ledesztilláljuk, majd 150 ml etanolt adunk hozzá. Az oldatot 1 órán át forraljuk, majd az alkoholt vákuumban lehajtjuk, a maradékot 100 ml vízzel hígítjuk, diklórmétánnal extraháljuk. A szerves

fázist bepároljuk, a kapott olajos maradékot 50 ml toluolból átkristályosítjuk. 6,25 g terméket kapunk, op.: 123-124 °C. Termelés 68 %. Izomer arány 98,7% cis, 1 % transz (HPLC).

Szabadalmi igénypontok:

1.) Eljárás I általános képletű spiro[*cis*-4-(β -hidroxietiloxi)-ciklohexán-[3*H*]indol]-2' [1'*H*]-on előállítására

- mely képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoxi, C_{1-4} alkiltio, C_{1-4} polifluoralkil, C_{1-4} polifluoralkoxi, C_{3-7} cikloalkiloxi, C_{3-7} cikloalkiltio, fenoxi, benziloxi vagy nitrocsoport-

II általános képletű dispiro[(1,3-dioxolán)-2,4'-ciklohexán-[3*H*]indol]-2'' [1''*H*]-on származékok redukálásával azzal jellemezve, hogy a redukciót

a) nátrium-cianobórhidriddel Lewis-sav jelenlétében, vagy

b) nátrium-bórhidriddel erős szerves sav jelenlétében

végezzük.

2.) Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy Lewis-savként. alumínium-kloridot, cink-kloridot, vas/III/-kloridot, előnyösen bórtrifluorid-éterátot alkalmazunk

3.) Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy erős szerves savként trifluor-ecetsavat, diklór-ecetsavat, metánszulfonsavat, trifluor-metánszulfonsavat, előnyösen triklórecetsavat alkalmazunk.

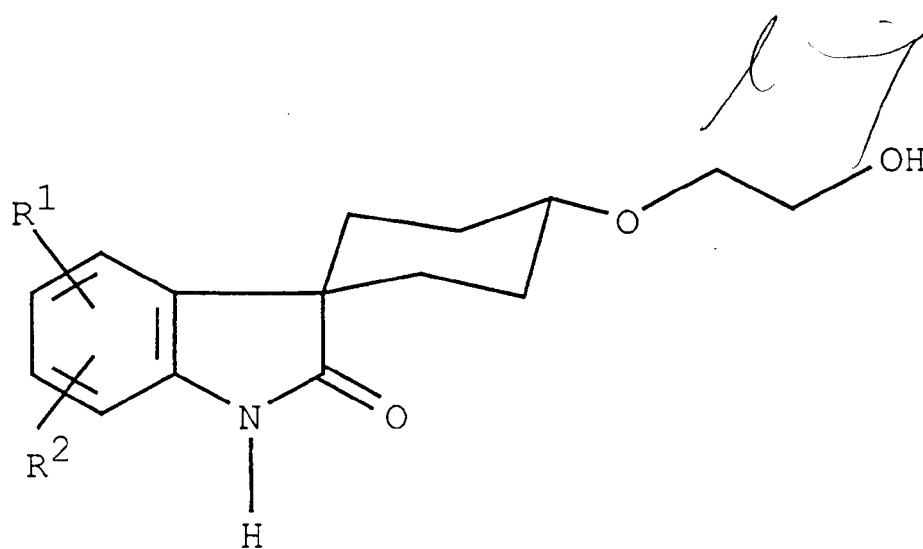
Bejelentő helyett a Meghatalmazott

Pharmazie

Heavenly Love

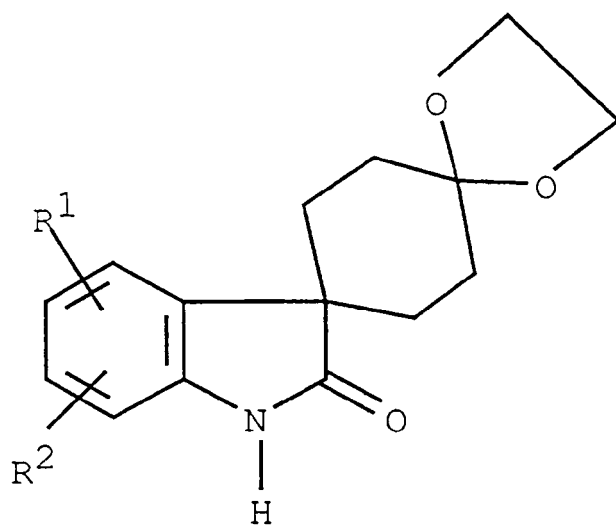
5

10



I.

15



II.