

00000247

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

54.13.1

A2

ELJÁRÁS OPTIKAILAG AKTÍV PIRROLOAZEPIN- SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Kivonat

A találmány (I) általános képletű pirroloazepin-származékok, különösen ezek hatóanyagként használható optikailag aktív formái kis költségráfordítással, ipari méretekben alkalmazható egyszerű eljárással történő előállítására vonatkozik. Az (I) általános képletben Z jelentése helyettesített fenilcsoport.

Az eljárás során egy ketonszármazékot egy fém-hidrid-származékkal és egy alkoholszármazékkal aszimmetrikus redukciónak vetnek alá optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor jelenlétében, és a képződő anyagot tisztítják.

TR

P0200247

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



ELJÁRÁS OPTIKAILAG AKTÍV PIRROLOAZEPIN- SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A találmány optikailag aktív pirroloazepin-származékok előállítására vonatkozik, amely származékok hatóanyagként vagy hatóanyagok szintézisében nyersanyagként vagy közti-termékként használhatók. Közelebbről a találmány optikailag aktív pirroloazepin-származékok aszimmetrikus redukciós eljárással történő előállítására vonatkozik.

A pirrolo[3,2-c]azepin-származékok szív-érrendszeri betegségek kezelésére alkalmas hatóanyagként használható fontos vegyületek vagy ezen hatóanyagok előállításának nyersanyagai vagy köztitermékei. Például a WO97/20845 számú nemzetközi szabadalmi leírásban kitűnő szelektivitású erős szerotonin-2 receptor antagonistá hatású pirroloazepin-származékokat ismertettek. Ezek a vegyületek például isémiás szívbetegségek, például angina pectoris, aritmia, miokardiális infarktus, szívelégtelenség és PTCA utáni (perkután transluminális szív-koszorúér angioplasztia) resztenózis; agy-érrendszeri rendellenességek, például agyi infarktus és szubarachnoidális vérzés utáni egyéb agyi következmények; perifériás keringési rendellenességek, például arterioszklerózis obliterans, Raynaud-betegség és Buerger-betegség; és magas vérnyomás megelőzésére és kezelésére alkalmasak.

A Hei 10-251258 számú japán közrebocsátási iratban

szív-érrendszeri betegségek kezelésére alkalmas pirrolo[3,2-c]azepin alapvázú vegyületeket ismertettek.

A hatóanyagként alkalmazható pirrolo[3,2-c]azepin-származékok közül bizonyos vegyületek molekulájában aszimmetriás szénatomok vannak. A WO97/20845 számú nemzetközi szabadalmi leírásban ismertetett számos pirrolo[3,2-c]azepin-származék 8-as szénatomján például hidroxil-helyettesítő van, ezért ezeknek a vegyületeknek a 8-as helyzetű aszimmetriás szénatom jelenléte miatt egy enantiomer párjuk van.

Jól ismert, hogy az enantiomer párt képező vegyületek esetében a két enantiomer gyógyászati hatása és toxicitása néha nagy mértékben különbözik [Pfeiffer, C.C., Science, 124, 29 (1956); Lehmann, F.P.A., Quant. Struct. Act. Relat., 6, 57 (1987)]. Ezért amikor az optikailag aktív vegyületek gyógyászati hatása és toxicitása egymástól eltér, ki kell választani azt az optikailag aktív vegyületet, amely farmakológiai hatását, farmakokinetikáját, mellékhatásait és toxicitását tekintve hatásosabb és biztonsági határa megfelelőbb.

Az optikailag aktív vegyület előállítására szolgáló eljárások alapvetően két csoportra oszlanak. Nevezetesen, az optikai rezolválással történő előállításra és a kívánt optikailag aktív vegyület aszimmetrikus szintézissel történő előállítására. Az előbbi eljárásra vonatkozóan általánosan ismert a racém vegyületek optikailag aktív oszlopkromatográfiával és a diasztereoizomerek átkristályosításával történő elválasztása, amelynek során másik aszimmetria centrumot tartalmazó csoportot viszünk be vagy másik optikailag aktív savval vagy bá-

zissal reagáltatjuk, enzimes reakció alkalmazásával és más hasonló módon. Azonban ezen eljárások hátránya, hogy a kívánt optikailag aktív vegyület kémiai kitermelése legfeljebb 50 %.

Ami az utóbbi eljárást illeti, az aszimmetrikus szintézis jellemzően olyan eljárás, amellyel a kívánt optikailag aktív vegyület szelektíven állítható elő. Aszimmetrikus szintézis például egy előállítani kívánt optikailag aktív vegyületnek a megfelelő térbeli elrendeződésű optikailag aktív cukrokból vagy aminosavból, mint kiindulási anyagból, végzett szintézise, vagy egy optikailag aktív vegyület olyan optikailag nem aktív prekursorból történő előállítása, amelynek során a csoportot sztereoszelektíven visszük be vagy sztereoszelektíven redukáljuk. A kívánt optikailag aktív vegyület aszimmetrikus szintézissel történő előállításának kémiai kitermelése elméletileg 100 %, ami ezt az eljárást igen előnyössé teszi. Azonban az optikai kitermelést nagymértékben befolyásolja a használandó szubsztrátum, továbbá az optikai és kémiai kitermelést szintén nagy mértékben befolyásolják a reakciókörülmények, úgy mint reagensek, oldószerek, szubsztrátum koncentráció és reakcióhőmérséklet. Ezért rendkívül nehéz meghatározni az aszimmetriás szintézisben alkalmazandó reakciót és reakciókörülményeket.

Nagy optikai kitermelésű aszimmetrikus szintézis megvalósítása céljából a reakciót szuper alacsony hőmérsékleten kell végezni. Ez a művelet, például a reagens előállítása nagyon bonyolult, és az előállítás kiindulási anyagai és reagensei költségesek. Ilyen a szempontból ezek a reakciók hátrá-

nyosak. Tehát nagyon fontos az aszimmetrikus szintézisben az egyes szubsztrátumok szempontjából a legmegfelelőbb reakciókörülmények megválasztása. Másrészt az aszimmetrikus katalizátor alkalmazásán alapuló aszimmetrikus szintézis esetében nagyon fontos a kiindulási szubsztrátum szempontjából a legmegfelelőbb aszimmetrikus katalizátor és a legelőnyösebb reakciókörülmények megválasztása.

Például a fent említett WO97/20845 számú nemzetközi szabadalmi leírásban számos szintetikus eljárást ismertettek 8-as helyzetben hidroxil-helyettesítőt tartalmazó optikailag aktív pirrolo[3,2-c]azepin-származékok előállítására. Minda-zonáltal ezek az eljárások műveleti és gazdasági szempontból ipari méretű gyártásra nem megfelelőek, és további javítást igényelnek. Az itt ismertetett optikailag aktív pirroloazepin-származékokat racém pirroloazepin-származékokból állítják elő optikailag aktív oszlopkromatográfia alkalmazásával vagy optikailag aktív savakkal alkotott sók átkristályosításával vagy enzimes reakcióval, és a kívánt optikailag aktív pirroloazepin-származékokat ezen eljárások egyikével vagy kombinációjával állítják elő. Habár ezen optikailag aktív pirroloazepin-származékok előállítására vonatkozó eljárások egyszerűek, a kémiai kitermelés kicsi és gazdasági szempontból nem megfelelőek.

Más eljárásokat is ismertettek az optikailag aktív pirroloazepin-származékok előállítására, ilyen például a ke-tonszármazékok, azaz a pirroloazepin-származékok prekur-zorainak aszimmetrikus redukciója, ahol redukálószerként bórt és optikailag aktív oxazaborollidin katalizátort alkalmaztak

vagy hidrogén transzfer redukció céljából ruténium komplex katalizátort alkalmaztak.

Azonban ezeknek az eljárásoknak számos hátránya van, például a reagensek előállítása bonyolult, a reakciókörményeket pontosan kell kiválasztani, a reagensek drágák és a kémiai kitermelés kicsi, továbbá ezek az eljárások gazdaságtalanok.

Tehát találmányunk célja hatóanyagként használható optikailag aktív pirroloazepin-származékok egyszerű, gazdaságos és iparilag alkalmazható méreteken megvalósítható előállításának kidolgozása. Közelebbről találmányunk 8-as helyzetben hidroxil-helyettesítőt tartalmazó optikailag aktív pirrolo[3,2-c]azepin-származékok prekursoraiból, azaz 8-as helyzetben karbonilcsoportot tartalmazó ketonokból aszimmetrikus redukcióval történő egyszerű és gazdaságos előállítása.

Kiterjedt kutatást végeztünk az optikailag aktív pirroloazepin-származékok előállítására alkalmas iparilag alkalmazható eljárások kifejlesztése terén, és azt találtuk, hogy a kívánt optikailag aktív pirroloazepin-származékok jó kémiai és optikai kitermeléssel könnyen előállíthatók a megfelelő ketonszármazékokból egy optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor, egy fém-hidrid-származék és egy alkohol-származék alkalmazásával végzett aszimmetrikus redukciós eljárással és a képződött pirroloazepin-származék megfelelő tisztításával. Találmányunkat erre a felismerésre alapoztuk.

Ennek megfelelően találmányunk egyik kiviteli alakját a (I) általános képletű optikailag aktív pirroloazepin-származékok előállítási eljárása képezi, amely (I) általános képletben

Z jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport.

Az eljárás során a (II) általános képletű ketonszármazékot, amelynek képletében Z jelentése a fent megadott, aszimmetrikus redukciós eljárásnak vetjük alá egy fém-hidrid-származék és egy alkohol-származék alkalmazásával, optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor jelenlétében, és a képződő vegyületet tisztítjuk.

Találmányunk egy másik kiviteli alakját az (I) általános képletű optikailag aktív pirroloazepin-származékok, az (I) általános képletben Z jelentése a fent megadott, előállítására vonatkozó azon eljárás képezi, amelynek során egy (III) általános képletű ketonszármazékot, a képletben Y jelentése halogénatom, aszimmetrikus redukciós eljárásnak vetünk alá egy fém-hidrid-származék és egy alkohol-származék alkalmazásával, optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor jelenlétében. Így állítjuk elő a (IV) általános képletű optikailag aktív alkohol-származékot, amelynek képletében Y jelentése a fent megadott, majd a (IV) általános képletű képződött alkohol-származékot (V) általános képletű piperazin-származékkal vagy sójával reagáltatjuk, utóbbi képletben Z jelentése a fent megadott, és a képződött vegyületet tisztítjuk.

Találmányunk egy további kiviteli alakját az (I) általános képletű optikailag aktív pirroloazepin-származék előállítására vonatkozó azon eljárás képezi, amely eljárásban az optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor liganduma a (VI) képletű vegyület egyik enantiomere,

amely képlet olyan optikailag aktív vegyületre vonatkozik, ahol két mezitilcsoport egymáshoz képest transz-

formában helyezkedik el,
amely említett enantiomer a (VII) képletű balra forgató (optikai forgatóképessége negatív) protonált vegyületből származik.

Találmányunk egy további kiviteli alakját az (I) általános képletű optikailag aktív pirroloazepin-származékok előállítására vonatkozó olyan eljárás képezi, amelyben az optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor kobaltatomja kétértékű kobalt [(Co(II))] vagy háromértékű kobalt [Co(III)].

Találmányunk további kiviteli alakját az (I) általános képletű optikailag aktív pirroloazepin-származékok előállítására vonatkozó olyan eljárás képezi, amelynek során alkohol-származékként tetrahidrofurfuril-alkoholt használunk.

Találmányunk egy további kiviteli alakját az (I) általános képletű optikailag aktív pirroloazepin-származékok előállítására vonatkozó olyan eljárás képezi, amelynek során az aszimmetrikus redukciót tetrahidrofuránt tartalmazó oldószerben végezzük.

A találmányunk szerinti (I) általános képletű optikailag aktív pirroloazepin-származékokat az 1. reakcióvázlatban bemutatott eljárás szerint állíthatjuk elő. Az 1. reakcióvázlatban Y és Z csoportok jelentése a fent megadott.

Tehát találmányunk az (I) általános képletű optikailag aktív pirroloazepin-származékok alábbi két eljárással történő előállítására vonatkozik.

1. eljárás

Az 1. eljárás szerint az (I) általános képletű optikailag aktív pirroloazepin-származékokat úgy állítjuk elő, hogy a) a (II) általános képletű ketonszármazékokat egy fém-hidrid-száрма-

zékkel és egy alkoholszármazékkal aszimmetrikus redukciónak vetjük alá optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor jelenlétében, és b) az a) eljárásban előállított vegyületet tisztítjuk.

Az első eljárásban használandó (II) általános képletű ketonszármazékot egy (III) általános képletű ketonszármazék és egy (V) általános képletű piperazinszármazék vagy sója reakciójával állíthatjuk elő.

2. eljárás

Ezen 2. eljárás szerint az (I) általános képletű optikailag aktív pirroloazepin-származékot úgy állítjuk elő, hogy a) egy (III) általános képletű ketonszármazékot egy fém-hidrid-származékkal és egy alkoholszármazékkal aszimmetrikus redukciónak vetünk alá optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor jelenlétében, így (IV) általános képletű alkoholszármazékot állítunk elő, b) a (IV) általános képletű képződött alkoholszármazékot egy (V) általános képletű piperazinszármazékkal vagy sójával reagáltatjuk, és c) a b) pontban előállított vegyületet tisztítjuk.

Találmányunk kiterjed a (IV) általános képletű optikailag aktív vegyület előállítására is, amelynek során a (III) általános képletű ketonszármazékot egy fém-hidrid-származékkal és egy alkohol-származékkal aszimmetrikus redukciónak vetjük alá optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor jelenlétében.

A találmányunk szerinti aszimmetrikus redukciós eljárásban használt optikailag aktív kobaltkomplex katalizátort, fém-hidrid-származékot és alkohol-származékot a Hei 9-151143 számú japán közrebocsátási iratban ismertették.

Találmányunkat az egyes eljárások bemutatásával részletesen ismertetjük az alábbiakban.

A találmányunk szerinti 1. eljárást úgy végezzük, hogy a) a (II) általános képletű ketonszármazékot egy fém-hidrid-vegyülettel és egy alkoholszármazékkal aszimmetrikus redukciónak vetjük alá optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor jelenlétében, és b) az a) eljárásban előállított vegyületet tisztítjuk, így állítjuk elő az (I) általános képletű vegyületet, ahogy ez a 2. reakcióvázlatban látható, ahol Z jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport.

Az adott esetben helyettesített fenilcsoport például helyettesítetlen fenilcsoport, halogénatommal, például fluor-, klór- vagy hasonló atomokkal helyettesített fenilcsoport, alkoxicsoporttal, például metoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport, hidroxilcsoporttal vagy ennek acilszármazékaival helyettesített fenilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, nitrocsoporttal vagy hasonlókkal helyettesített fenilcsoport lehet.

A találmányunk szerinti 2. eljárást úgy végezzük, hogy a) a (III) általános képletű ketonszármazékot egy fém-hidrid-vegyülettel és egy alkoholszármazékkal aszimmetrikus redukciónak vetjük alá optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor jelenlétében, így állítjuk elő a (IV) általános képletű alkoholszármazékot, mint köztiterméket, és b) a (IV) általános képletű képződött alkoholszármazékot egy (V) általános képletű piperazinszármazékkal vagy sójával reagáltatjuk, majd c) a b) pontban előállított vegyületet tisztítási eljárásnak vetjük alá, így állítjuk elő az (I) általános képletű vegyületet, ahogy ez a

3. reakcióvázlatban látható, ahol Y jelentése halogénatom és Z jelentése a fent megadott.

A ketonszármazék (III) általános képletében feltüntetett „Y” helyettesítő jelentése egy megfelelő halogénatom, például klór-, bróm- vagy jódatom, legelőnyösebben klóratom.

Habár a találmányunk szerinti (I) általános képletű optikailag aktív pirroloazepin-származék előállítását a két fent ismertetett eljárás szerint végezhetjük, és mindkét eljárás alkalmas az (I) általános képletű optikailag aktív pirroloazepin-származékok előállítására, a második eljárás egyszerű műveleteket foglal magában és ezért előnyösebb.

A találmányunk szerinti eljárásban használt optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor például a Hei 9-151143 japán közrebocsátási iratban ismertetett optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor lehet. Az optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor ligandumai az ezen szabadalmi leírásban ismertetett optikailag aktív ligandumok lehetnek. Ezek közül ligandumként jól alkalmazható a (VI) képletű vegyület egyik enantiomer párja közül [(S,S)-forma vagy (R,R)-forma] választott enantiomer,

amely képlet olyan optikailag aktív vegyületnek felel meg, amelyben két mezitilcsoport egymáshoz képest transz-formában helyezkedik el.

Ez a ligandum, azaz a (VI) képletű vegyület egyik enantiomere a (VII) képletű protonált vegyületből állítható elő, utóbbi képlet olyan optikailag aktív vegyületnek felel meg, amelyben két mezitilcsoport egymáshoz képest transz-formában helyezkedik el,

amely balra forгат [például a (VII) képletű vegyület optikai tisztasága 99 %, és fajlagos forгатókéessége -186° , $[\alpha]_D^{28} -186^{\circ}$ ($c = 1,0$ kloroformban)].

Az optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor kobaltatomja kétértékű $[(Co(II))]$ vagy háromértékű $[Co(III)]$. Az optikailag aktív $Co(II)$ komplex katalizátort, amelyben a kobaltatom kétértékű $[Co(II)]$, a (VIII) képlettel írjuk le,

amely képletű vegyületet vagy balra forгатó protonált enantiomerét (optikai forгатókéessége negatív) használjuk optikailag aktív ligandumként.

Az optikailag aktív kobalt(III)komplex katalizátort, amelyben a kobaltatom háromértékű $[Co(III)]$, a (IX) általános képlettel írjuk le, amely képletben

X jelentése halogénatom vagy acetoxicsoport,

amely képlettel leírt vegyületet vagy balra forгатó protonált enantiomerét (optikai forгатókéessége negatív) használjuk optikailag aktív ligandumként.

A találmányunk szerinti megoldásban használt optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor mennyisége a szubsztrátumként használt ketonvegyületnek, a használt fém-hidridvegyületnek, alkoholszármazéknak és oldószernek megfelelően változhat. Az optikailag aktív kobaltkompleket 1 mól ketonszármazékra vonatkoztatva előnyösen 0,05 mól% és 10,0 mól% közötti arányban, előnyösebben 0,1 mól% és 2,0 mól% arányban használjuk.

A találmányunk szerinti megoldásban fém-hidridszármazékként például a Hei 9-151143 számú japán közrebo csátási iratban ismertetetett vegyületeket használjuk. Ezek kö-

zül a működési rendszer szempontjából előnyösen nátrium-bórhidridet használunk. A nátrium-bórhidrid mennyisége 1 mól ketonszármazékra vonatkoztatva 1,0 mól és 2,5 mól közötti.

A találmányunk szerinti megoldásban alkoholszármazékként a Hei 9-151143 számú japán közrebocsátási iratban ismertetett vegyületeket használjuk. Ezek közül előnyösen tetrahidrofurfuril-alkoholt használunk. A tetrahidrofurfuril-alkohol mennyisége 1 mól ketonszármazékra vonatkoztatva 4 mól és 6 mól közötti.

A találmányunk szerinti megoldásban a reakciót előnyösen folyadékfázisban végezzük. Kívánt esetben oldószert is használhatunk. Oldószerként például a Hei 9-151143 számú japán közrebocsátási iratban ismertetett oldószereket használhatjuk, például halogenid típusú oldószert, mint a kloroform, aromás oldószert, mint a toluol, éter típusú oldószert, mint a tetrahidrofurán és hasonlókat. Előnyösen oldószerként tetrahidrofuránt használunk. Ebben a reakcióban nagy mértékben dehidratált oldószereket vagy a kereskedelemben hozzáférhető oldószereket használunk. Az oldószer mennyisége általában 1 mól ketonszármazékra vonatkoztatva 1 l és 100 l közötti. Az optikailag aktív pirroloazepin-származékokat nagy kémiai és optikai kitermeléssel állítjuk elő, amikor az oldószert a fent említett arányban használjuk.

Az aszimmetrikus redukciós eljárásban a reakcióhőmérséklet általában $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti, előnyösen $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti, előnyösebben $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti. Előnyös,

hogy a reakciót egyszerű körülmények között, például jeges hűtéssel végezve, magas aszimmetrikus kitermelést érünk el. A reakciót normális atmoszferikus nyomáson, előnyösen nitrogén- vagy argonatmoszférában végezzük a katalizátor és az előállítandó vegyület stabilitása miatt. Az aszimmetrikus redukció reakcióideje általában 10 perc és 5 nap közötti. A reakció előrehaladását úgy ellenőrizhetjük, hogy a reakcióelegyből időközönként mintákat veszünk, és vékonyréteg-kromatográfiával (TLC), nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával (HPLC) és hasonlókkal analizáljuk, és a reakciót akkor fejezzük be, amikor a kiindulási anyag, azaz a ketonszármazék jele eltűnik.

A találmányunk szerinti 2. eljárásban a (IV) általános képletű alkoholszármazék reakcióját, amelyet a (III) általános képletű ketonszármazék aszimmetrikus redukciójával állítotunk elő, (V) általános képletű piperazinszármazékkal vagy sójával reagáltatjuk, így optikailag aktív pirrolo-azepin-származékokat állítunk elő. A reakciót oldószerben végezzük, mint a metanol, etanol, dimetilformamid, dimetil-szulfoxid, acetónitril, propionitril, aceton, 2-butanon, tetrahidrofurán, dioxán, toluol és hasonlók. Kívánt esetben a reakciót egy szerves bázis, például trietilamin, piridin, kollidin, kálium-terc-butoxid és hasonlók jelenlétében vagy szervetlen bázis, például kálium-karbonát, nátrium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát, nátrium-hidroxid, nátrium-hidrid és hasonlók jelenlétében végezhetjük. Továbbá a reakciót kívánt esetben egy alkáli-jodid, például kálium-jodid, nátrium-jodid és hasonlók jelenlétében is végezhetjük.

A kívánt optikailag aktív pirroloazepin-származékot a reakcióelegyből jól ismert szokásos eljárásokkal nyerhetjük ki és tisztíthatjuk, úgy mint adszorpció, extrakció, átkristályosítás, oszlopkromatográfia és hasonlók.

Példák

Találmányunkat az alábbi példákban részletesen ismertetjük, azonban meg kívánjuk jegyezni, hogy találmányunkat nem korlátozzuk a példákban foglaltakra.

Az alábbi példákban a szilikagél-oszlopkromatográfiát 9385 számú szilikagél tölteten végezzük (Merck Co., Ltd.).

Az optikai tisztaságot nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával vizsgáljuk (optikailag aktív oszlop: CHIRALPAK AD ϕ 4,6 mm x 250 mm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) a következő körülmények között:

oszlophőmérséklet: 40 °C

mobil fázis: hexán/etanol/metanol/dietilamin = 70/10/20/0,1

áramlási sebesség: 1,0 ml/perc

detektálási hullámhossz: 254 nm.

Az NMR spektrumot ALPHA-500 (500 MHz) (JEOL Ltd.) készüléken vesszük föl CDCl_3 -ban, belső standardként TMS-t használunk, és a kapott értéket δ_{ppm} -ben tüntetjük fel.

Az optikai forgatóképességet DIP-360-nal (Nihon Bunkoh Kogyo, Ltd.) határozzuk meg metanolos oldatban.

1. példa

(S)-5-[3-[4-(4-Fluorfenil)piperazin-1-il]propil]-8-hidroxi-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidropirrolo[3,2-c]azepin-4-on előállítására 5-[3-[4-(4-fluorfenil)piperazin-1-il]propil]-1-metil-

-1,4,5,6,7,8-hexahidropirrolo[3,2-c]azepin-4,8-dionból aszimmetrikus redukcióval optikailag aktív kobalt (II) komplex alkalmazásával (1. eljárás szerinti szintézis)

(a) A redukálószer előállítása

Egy első reaktorba 170 mg (4,5 mmól) nátrium-bór-hidridet mérünk be, majd nitrogéngáz atmoszférába helyezzük és 6 ml kloroformot adunk hozzá. Ehhez a keverékhez cseppenként keverés közben jeges hűtés mellett 0,87 ml (9,0 mmól) tetrahidrofurfuril-alkoholt adunk, és a keveréket 2 órán át ugyanilyen hőmérsékleten keverjük.

(b) Aszimmetrikus redukció

Egy második reaktorba 1,4 mg (0,0025 mmól, 1 mól%) (VIII) képletű optikailag aktív kobalt (II) komplexet és 99,6 mg (0,25 mmól) 5-[3-[4-(4-fluorfenil)piperazin-1-il]propil]-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidropirrolo[3,2-c]azepin-4,8-diont mérünk be. Ezután a légtérét nitrogéngázra cseréljük, és a keveréket 15 ml tetrahidrofuránban (THF) oldjuk. Ehhez a keverékhez cseppenként 0,6 ml (a) eljárás szerint előállított redukálószeret adunk, és a keveréket 20 percig jeges hűtés mellett keverjük. Ezután a reakciókeverékhez 0,6 ml (a) eljárás szerint előállított redukálószeret adunk, és a keveréket 40 percig jeges hűtés mellett keverjük. A reakciókeverékhez vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk és diklórmétánnal extraháljuk. Az extraktumot sóoldattal mossuk és nátrium-szulfát fölött vízmentesítjük. Az oldószeret csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a visszamaradó anyagot szilikagél-oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluensként diklórmétán:metanol 9:1 arányú keverékét használjuk, így 92 mg cím szerinti vegyületet állítunk elő

92 %-os kitermeléssel halványsárga kristályos por formájában.
Optikai tisztasága 85 % e.e.

Olvadáspont: 167.5-168.5°C

NMR:

1,84 (2H, q, J=7,3 Hz), 1,85 (1H, br), 2,22 (2H, m), 2,46 (1H, d, J=7,3 Hz), 2,61(4H, m), 3,12 (4H, m), 3,35 (1H, dd, J=7,3 Hz & 15,3 Hz), 3,56-3,71 (3H, m), 3,73 (3H, s), 4,92 (1H, m), 6,62 (1H, d, J=3,1 Hz), 6,71 (1H, d, J=3,1 Hz), 6,87 (1H, m), 6,95 (1H, m).

2. példa

(S)-5-[3-[4-(4-Fluorfenil)piperazin-1-il]propil]-8-hidroxi-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidropirrolo[3,2-c]azepin-4-on előállítás
5-(3-klórpropil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrolo[3,2-c]azepin-4,8-dionból aszimmetrikus redukcióval optikailag aktív kobalt (II) komplex alkalmazásával, majd a képződő alkohol vegyület piperazin-származékkal történő redukálásával (a 2. eljárás szerinti szintézissel)

(a) A redukálószer előállítása

Egy első reaktorba 688 mg (18,2 mmól) nátrium-bórhidridet mérünk be, majd a légteret nitrogéngázra cseréljük, és 21,8 ml kloroformot adunk hozzá. Ehhez a keverékhez jeges hűtés mellett cseppenként keverés közben 5,13 ml (53,0 mmól) tetrahidrofurfuril-alkoholt adunk, és a keveréket ugyanezen a hőmérsékleten 3 órán át keverjük.

(b) Aszimmetrikus redukció

Egy második reaktorba 17,2 mg (0,03 mmól, 0,3 mól%) (VIII) képletű optikailag aktív kobalt (II) komplexet és 2,54 g (10,0 mmól) 5-(3-klóropropil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidropir-

rolo[3,2-c]-azepin-4,8-diont mérünk be, majd a légtérét nitrogéngázra cseréljük, és a keveréket 100 ml tetrahidrofuránban oldjuk. Ehhez a keverékhez cseppenként -8 °C-os reakciófürdő-hőmérsékleten hozzáadjuk az (a) eljárás szerint előállított redukálószer, és a reakciókeveréket -8 °C-on 3 órán át keverjük. A reakciókeveréket 40 ml telített sóoldat és 8 ml víz keverékével mossuk, majd 40 ml telített sóoldattal tovább mossuk és magnézium-szulfátom vízmentesítjük. Az oldószer csökkentett nyomáson eltávolítjuk, így 6,16 g (S)-5-(3-klóropropil)-8-hidroxi-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidropirrolo-[3,2-c]azepin-4-ont állítunk elő halványbarna kristályos anyag formájában, optikai tisztasága 83,5 % e.e.).

(c) Piperazin-származékkal végzett reakció

6,16 g (b) pont szerint előállított kristályt, 1,98 g (11 mmól) 1-(4-fluorfenil)-piperazint, 2,76 g (20 mmól) kálium-karbonátot és 3,0 g (20 mmól) kálium-jodidot 20 ml acetonitrilben visszafolyató hűtő alatt forralunk 9 órán át. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és 20 ml vizet adunk hozzá. Az elválasztott szerves réteget csökkentett nyomáson bepároljuk, és a vizes réteget 20 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves rétegből visszamaradó anyagot a kloroformos extraktumban oldjuk, és a kloroformos réteget 10 ml félig telített sóoldattal kétszer, majd 10 ml vízzel mossuk, ezután nátrium-szulfát fölött vízmentesítjük. Az oldószer csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a visszamaradó anyagot 2-propanolból kétszer átkristályosítjuk, így 2,59 g cím szerinti vegyületet állítunk elő 64,6 %-os kitermeléssel. A két lépésre vonatkozóan az optikai tisztaság: 99,1 % e.e., fajlagos forga-

tókéesség $[\alpha]_D^{20}$: $-7,4^\circ$ ($c=3,0$, metanol).

3. példa

(S)-5-(3-Klórpropil)-8-hidroxi-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidropirrolo[3,2-c]azepin-4-on előállítása aszimmetrikus redukcióval optikailag aktív kobalt (III) komplex alkalmazásával (1. eljárás szerinti szintézis)

(a) A redukálószer előállítása

Egy első reaktorba 170 mg (4,5 mmól) nátrium-bór-hidridet mérünk be, majd a légteret nitrogéngázra cseréljük és 6 ml kloroformot adunk hozzá. Ehhez a keverékhez keverés közben jeges hűtés mellett cseppenként 1,31 ml (13,5 mmól) tetrahidrofurfuril-alkoholt adunk, és a keveréket ugyanezen hőmérsékleten 3 órán át keverjük.

(b) Aszimmetrikus redukció

Egy második reaktorba 127 mg (0,5 mmól) 5-(3-klórpropil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidropirrolo[3,2-c]azepin-4,8-diont mérünk be, a légteret nitrogéngázzal helyettesítjük, és a keveréket 2,5 ml tetrahidrofuránban oldjuk. Ehhez a keverékhez 1,6 mg (0,0025 mmól, 0,5 mól%) (IX) általános képletű optikailag aktív kobalt (III) komplex (ahol a képletben X jelentése brómatom) 2,5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk, és a reakciókeveréket 30 percig jeges hűtés mellett keverjük. Ezután a keverékhez cseppenként 1,3 ml (a) lépés szerint előállított redukálószeret adunk, és 45 percig jeges hűtés mellett keverjük. A reakcióelegyhez pH 6,0 kémhatású foszfát puffer oldatot adunk, és diklórmétánnal extraháljuk. Az extraktumot sóoldattal mossuk és nátrium-szulfát fölött vízmentesítjük. Az oldószeret csökkentett nyomáson eltávolítjuk,

és a visszamaradó anyagot szilikagél-oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluensként hexán : etil-acetát 1:9 arányú elegyét használjuk, így 123 mg cím szerinti vegyületet állítunk elő 96 %-os kitermeléssel. Optikai tisztasága: 83,5 % e.e.

NMR:

2,08 (2H, q, J=6,7 Hz), 2,18-2,29 (2H, m), 2,59 (1H, d, J=7,3 Hz), 3,34 (1H, dd, J=7,9 Hz & 15,2 Hz), 3,59 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,63-3,72 (3H, m), 3,72 (3H, s), 4,92 (1H, m), 6,59 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,64 (1H, d, J=2,4 Hz).

4. példa

A 3. példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azonban a (IX) általános képletű optikailag aktív kobalt(III)komplex helyett, amelynek képletében X jelentése brómatom, 1,8 mg (0,0025 mmól, 0,5 mól%) olyan (IX) általános képletű optikailag aktív kobalt (III) komplexet használunk, amelynek képletében X jelentése jódatom, így 3,126 mg cím szerinti vegyületet állítunk elő 98 %-os kitermeléssel. Optikai tisztasága: 84,4 % e.e.

Ipari alkalmazhatóság

A fenti ismertetésből látszik, hogy a találmányunk szerinti megoldással olyan optikailag aktív pirrolo[3,2-c]azepin-származékokat állítunk elő, amelyek 8-as helyzetben hidroxilcsoportot tartalmaznak. Ezek a vegyületek szív-érrendszeri hatóanyagként, nyersanyagként vagy ezen hatóanyagok prekursoraiból, például 8-as helyzetben karbonilcsoportot tartalmazó keton-származékokból történő előállítására alkalmas köztitermékeként használhatók, egyszerű aszimmetrikus redukcióval, nagy kémiai és optikai kitermeléssel.

Ezért az optikailag aktív pirrolo[3,2-c]azepin-származékok előállítására vonatkozó találmányunk szerinti eljárás igen hasznos és iparilag alkalmazható eljárás.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű optikailag aktív pirroloazepin-származék, a képletben

Z jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport,

előállítására, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** egy (II) általános képletű keton-származékot, a képletben

Z jelentése a tárgyi körben megadott,

aszimmetrikus redukciónak vetjük alá egy fém-hidrid-vegyület és egy alkoholszármazék alkalmazásával optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor jelenlétében, és

a képződött vegyületet tisztítjuk.

2. Eljárás (I) általános képletű optikailag aktív pirroloazepin-származék, a képletben

Z jelentése az 1. igénypontban megadott,

előállítására, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** egy (III) általános képletű ketonszármazékot, a képletben

Y jelentése halogénatom,

aszimmetrikus redukciónak vetünk alá egy fém-hidrid vegyület és egy alkoholszármazék alkalmazásával optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor jelenlétében, így (IV) általános képletű optikailag aktív alkohol-származékot, a képletben

Y jelentése a fent megadott,

állítunk elő, majd a képződött (IV) általános képletű alkohol-származékot (V) általános képletű piperazin-származékkal, a képletben

Z jelentése a fent megadott,

vagy sójával reagáltatjuk, és

a képződött vegyületet tisztítjuk.

3. Eljárás (IV) általános képletű optikailag aktív pirroloazepin-származék, a képletben

Y jelentése a 2. igénypontban megadott,

előállítására, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** egy (III) általános képletű ketonszármazékot, a képletben

Y jelentése a fent megadott,

aszimmetrikus redukciónak vetünk alá egy fém-hidrid vegyülettel és egy alkoholszármazékkal optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor jelenlétében.

4. Eljárás az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti optikailag aktív pirroloazepin-származék előállítására, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** az optikailag aktív kobaltkomplex katalizátor ligandumaként (VI) képletű vegyület egy enantiomerjét használjuk, amely képlet egy optikailag aktív vegyületnek felel meg,

amelyben két mezitilcsoport egymáshoz képest transzformában helyezkedik el,

amelyben az enantiomer (VII) általános képletű balra forgató (az optikai forgatóképesség negatív) protonált vegyületből származik.

5. Eljárás az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti optikailag aktív pirroloazepin-származék előállítására, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** az optikailag aktív kobaltkomplex katalizátorban kobaltként kétértékű kobaltot [Co(II)] vagy háromértékű kobaltot [Co(III)] használunk.

6. Eljárás az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti optikailag aktív pirroloazepin-származékok előállítására, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** alkoholszármazékként tetrahidrofur-

furil-alkoholt használunk.

7. Eljárás az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti optikailag aktív pirroloazepin-származékok előállítására, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** az aszimmetrikus redukciót tetrahid-rofuránt tartalmazó oldószerben végezzük.

3 oldal nappal

2002.02.15 PR

A bejelentő helyett
a meghatalmazott

DANUBIA

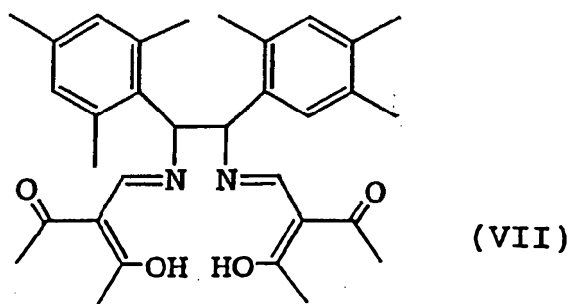
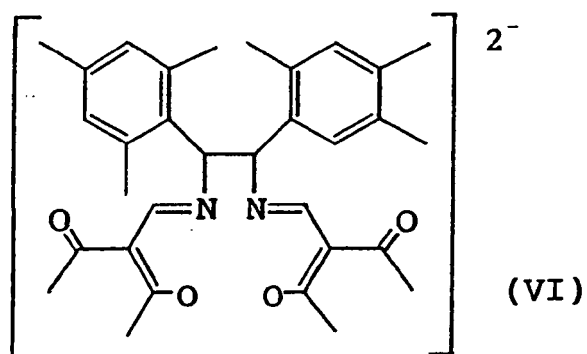
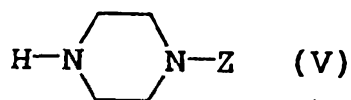
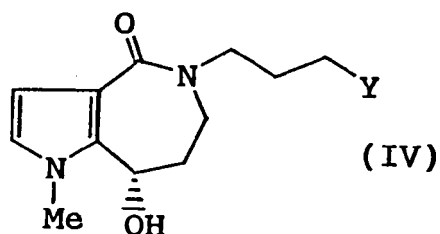
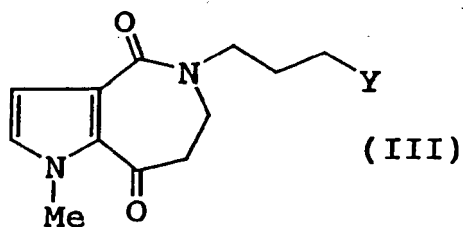
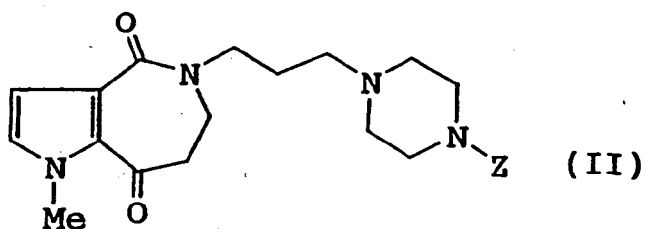
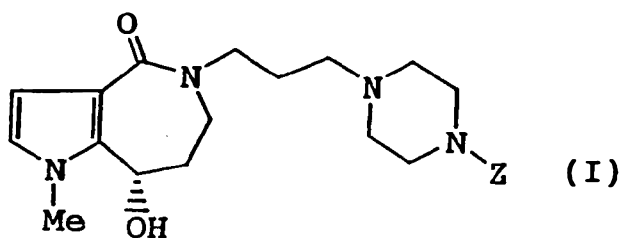
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

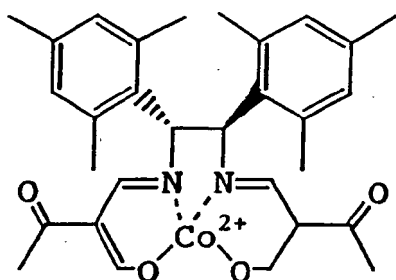
Dr. Fehérvári Flóra

szabadalmi ügyvivő

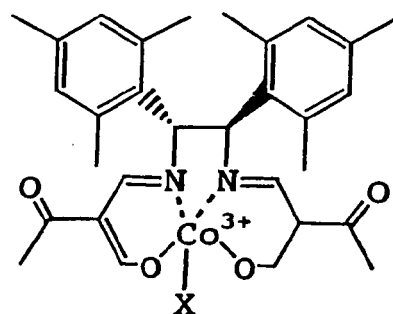
P020024

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



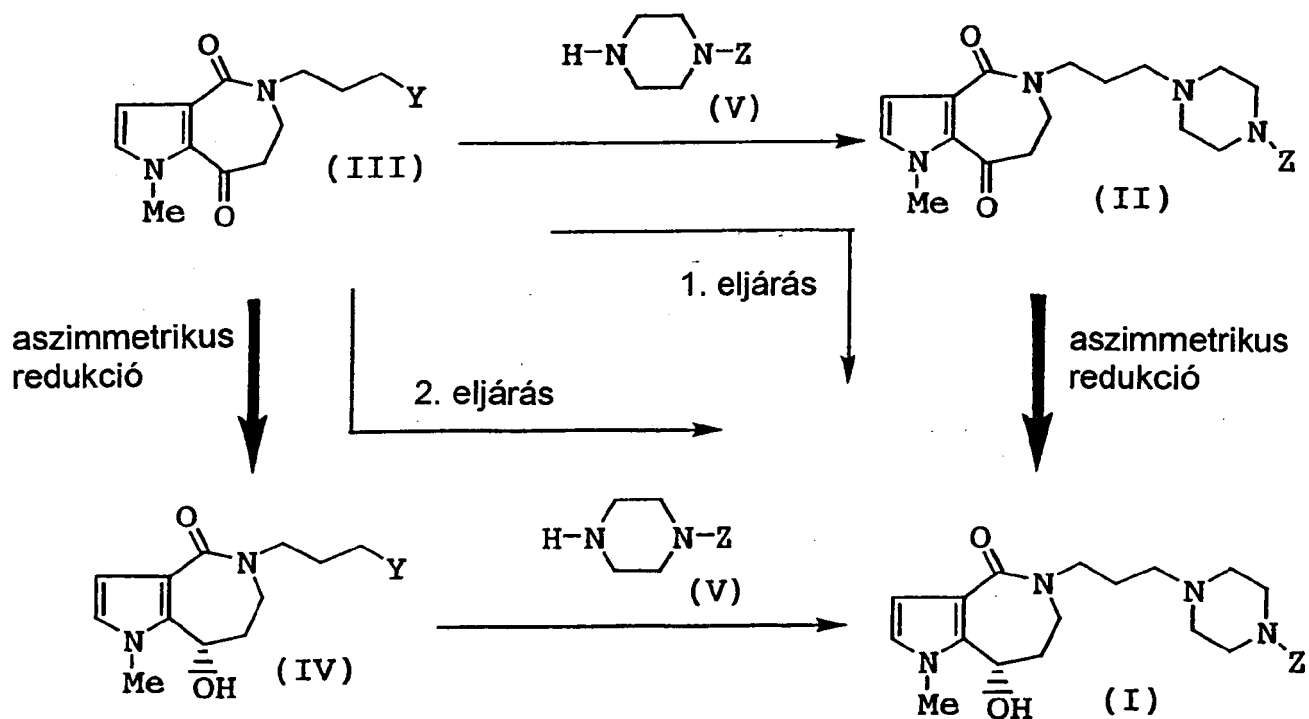


(VIII)



(IX)

1. reakcióvázlat

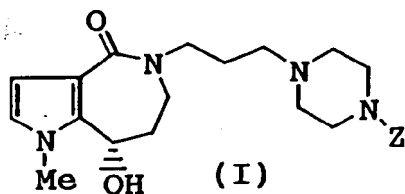
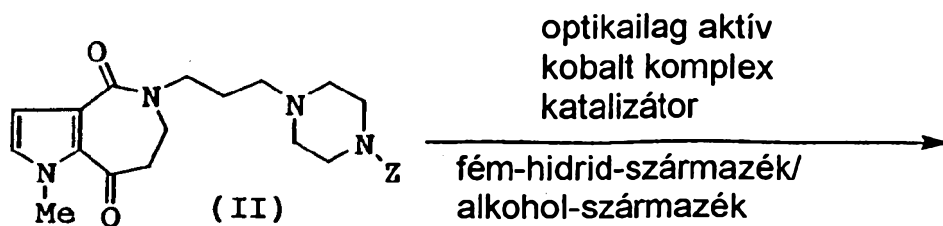


0200247

54.10.1.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY 3/3

2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat

