

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

295 206

(13) Druh dokumentu:

B6

(51) Int. Cl. :⁷

C 07 F 3/06

C 07 D 277/30

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-2545**
(22) Přihlášeno: **12.01.1998**
(30) Právo přednosti: **17.01.1997 IT 1997MI/81**
(40) Zveřejněno: **12.01.2000**
(Věstník č. 01/2000)
(47) Uděleno: **14.04.05**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.06.2005**
(Věstník č. 6/2005)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1998/000126**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/031687**

(73) Majitel patentu:

ZAMBON GROUP S.P.A., Vicenza, IT

(72) Původce:

Fantucci Mario, Milan, IT

Santangelo Francesco, Milan, IT

(74) Zástupce:

JUDr. Zdenka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

Způsob výroby halogenidů heteroarylzinku

(57) Anotace:

Způsob výroby halogenidů heteroarylzinku vzorce Het-Zn-X (II), kde Het je popřípadě substituovaná 5- nebo 6-členná aromatická heterocyklická skupina, obsahující jeden nebo dva heteroatomy, zvolené z dusíku, kyslíku nebo síry; X je atom chloru, bromu nebo jodu; který zahrnuje metalační reakci sloučeniny vzorce Het-X (III), kde Het a X mají výše uvedené významy; kde metalační reakce se provádí s kovovým zinkem, který byl popřípadě předem aktivován promytím kyselinami. Sloučeniny vzorce (I) jsou meziprodukty, použitelné při syntéze sloučenin s farmakologickými účinky.

CZ 295206 B6

Způsob výroby halogenidů heteroarylzinkuOblast techniky

5

Předkládaný vynález se týká způsobu výroby halogenidů heteroarylzinku a zvláště způsobu výroby halogenidů heteroarylzinku metalační reakcí s kovovým zinkem.

10 Dosavadní stav techniky

Organické sloučeniny zinku jsou dobře známé a dobře popsány v literatuře.

15

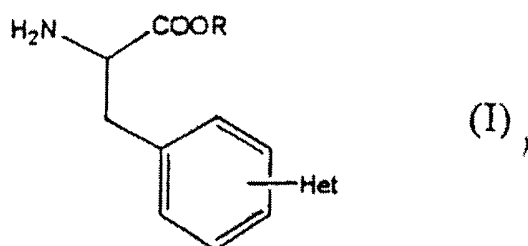
Týká se to zvláště halogenidů heteroarylzinku, jako je například chlorid, 2-furyl, 2-thienyl, 2-pyridyl a 3-pyridylzinku, které byly popsány v F. Tair Luo a další v Heterocydes, díl 31, No. 12, 1990, 2 181 – 2 186.

20

Tyto sloučeniny se používají jako syntetické meziprodukty pro výrobu mnoha organických sloučenin, využitelných například v oboru farmacie a zemědělské chemie, při výrobě polymerů, barviv a syntetických vláken.

25

V související mezinárodní patentové přihlášce WO 98/28284 s názvem „Způsob výroby heteroarylphenylalaninů“ s italskou prioritou No. MI96A 002 738 z 24. 12. 1996 stejného přihlašovatele, se používají halogenidy heteroarylzinku jako syntetické meziprodukty při reakci typu cross-coupling („reakce zkříženého spojení“) při výrobě heteroarylphenylalaninů vzorce I



kde

30

R je atom vodíku, C₁–C₄ přímá nebo rozvětvená alkylová skupina nebo benzylová skupina;

35

Het je popřípadě substituovaná 5- nebo 6-členná aromatická heterocyklická skupina s jedním nebo dvěma heteroatomy, zvolenými ze skupiny dusík, kyslík a síra.

Z literatury je známo pouze malé množství způsobů syntéz sloučenin organického zinku, vycházejících z kovového zinku.

40

Jak se popisuje zvláště u L. Zhu a další v J. Org. Chem. 1991, 56, 1445 – 1453, některé deriváty organického zinku je možno vyrobit reakcí odpovídajících halogenderivátů s kovovým zinkem, který byl aktivován běžnými způsoby.

45

V podstatě všechny způsoby aktivace zahrnují krok promývání zinku zředěnými vodnými roztoky kyselin nebo bází nebo použití zvláště reaktivních alkylhalogenidů, které jsou schopny zahájit metalační reakci, jako je například 1,2-dibromethan.

Jak však uvádí stejný autor, použití aktivovaného zinku bylo úspěšné právě jen se zvláště reaktivními alkylhalogenidy, například alkyljodidy nebo α -halogenestery.

5 V mezinárodní patentové přihlášce WO 93/15086 (Board of Regents of the University of Nebraska) se popisuje způsob výroby derivátů organického zinku, jako je například 2-brom-5-brom-zinekthiofen (tj. 5-brom-2-thienylzinekbromid).

10 Tento způsob zahrnuje redukci vhodných zinečnatých solí alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin v nehydroxylovém rozpouštědle, například etheru nebo uhlovodíku, s výhodou v přítomnosti derivátů naftalenu, a potom reakci s vhodnými organickými halogenderiváty.

Tento způsob je však obtížný a náročný na práci a není vhodný pro průmyslové použití.

15 Navíc vyžaduje použití vysoce reaktivních alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin příslušná bezpečnostní opatření.

Autorům vynálezu není znám žádný způsob výroby derivátů heteroarylzinku metalační reakcí s kovovým zinkem.

20

Podstata vynálezu

Autoři vynálezu nyní objevili způsob výroby halogenidů heteroarylzinku, vycházející z kovového zinku, který je možno snadno provádět a který je zvláště vhodný pro průmyslové použití.

25

Předmětem předkládaného vynálezu je tedy způsob výroby halogenidů heteroarylzinku vzorce II



30 kde

Het je popřípadě substituovaná 5- nebo 6-členná aromatická heterocyklická skupina, obsahující jeden nebo dva heteroatomy, zvolené z dusíku, kyslíku nebo síry;

35 X je atom chloru, bromu nebo jodu;

který zahrnuje metalační reakci sloučeniny vzorce III



40

kde

Het a X mají výše uvedené významy;

45 který se vyznačuje tím, že metalační reakce se provádí s kovovým zinkem, který byl popřípadě předem aktivován promytím kyselinami.

Způsob, který je předmětem předkládaného vynálezu, je snadno průmyslově použitelný a umožňuje získat sloučeniny vzorce II s vysokými výtěžky a s vyšším stupněm čistoty.

50

Kovový zinek, používaný ve způsobu podle předkládaného vynálezu, je zinek ve formě prášku. Metalační reakce se provádí s molárním poměrem sloučeniny vzorce III a zinku od 1 : 1 do 1 : 2.

Vyšší množství zinku jsou stejně účinná, ale zbytečná.

55

S výhodou se používá mírný přebytek zinku.

Zinek může být použit jako takový, nebo může být užitečné ho předem aktivovat pro zvýšení reaktivity.

5

Případná aktivace kovového zinku se provádí promýváním kyselinami, s výhodou promýváním zředěnými vodnými roztoky minerálních kyselin.

10

Výhodněji se používají zředěné vodné roztoky minerálních anorganických kyselin, zvolených ze skupiny kyselina sírová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková a kyselina jodovodíková.

Z praktických důvodů se používají zředěné vodné roztoky kyseliny chlorovodíkové.

15

Koncentrace kyseliny ve vodném roztoku je obvykle mezi 0,1 % a 10 % hmotnostními.

S výhodou se používají vodné roztoky s obsahem 0,5 až 3 % hmotnostní kyseliny.

20

Po aktivaci promýváním kyselinami, jak bylo popsáno výše, se aktivovaný zinek dále promývá vodou až do dosažení neutrálního pH, popřípadě také organickými rozpouštědly a potom se suší.

Podle předkládaného vynálezu se proto používá při metalacní reakci pro výrobu sloučenin vzorce II popřípadě aktivovaný kovový zinek.

25

Metalacní reakce podle předkládaného vynálezu se provádí v přítomnosti organického rozpouštědla, jako je například diethylether, methyl-*terc*-butylether, dioxan, ethylenglykoldimethylether, tetrahydrofuran, toluen, xylen nebo jejich směsi.

30

S výhodou se používá tetrahydrofuran, toluen nebo jejich směs.

Reakční teplota je mezi 20 °C a teplotou varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Reakce se s výhodou provádí při teplotě varu pod zpětným chladičem.

35

Při výrobě sloučenin vzorce II způsobem podle předkládaného vynálezu se s výhodou vychází ze sloučeniny vzorce III, ve které X je atom bromu.

40

Výchozí sloučeniny vzorce III jsou známy nebo snadno získatelné známými způsoby, které se popisují například v J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 6260 – 6262.

Rovněž kovový zinek je snadno dostupný komerční produkt.

45

Z praktického hlediska je odborníkovi v oboru zřejmé, že se sloučeniny vzorce II nebudou izolovat, ale budou se používat jako meziprodukty přímo ve stejném reakčním médiu.

50

Jako příklady sloučenin vzorce II, získatelných podle způsobu podle předkládaného vynálezu, je možno uvést sloučeniny, ve kterých skupina Het je aromatická heterocyklická skupina, jako například thiazol, izoxazol, oxazol, izothiazol, pyrazol, imidazol, thiofen, pyrrol, pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin a furan.

Výhodné sloučeniny vzorce II jsou látky, ve kterých je skupina Het thiofen nebo thiazol.

55

Jak bylo popsáno výše, je možno použít sloučenin vzorce II jako syntetických meziproduktů při výrobě mnoha organických sloučenin.

Podle zvláště výhodného hlediska způsobu podle předkládaného vynálezu se sloučeniny vzorce II, vyrobené jak bylo popsáno výše, přímo používají jako syntetické meziprodukty ve stejném reakčním médiu, například při výrobě heteroarylfenylalaninů vzorce I, jak se popisuje ve výše citované související mezinárodní patentové přihlášce.

5

Proto se ve výhodném provedení vynálezu používá způsob podle vynálezu pro výrobu heteroarylfenylalaninů, popisovaných ve zmíněné mezinárodní patentové přihlášce.

10

Ve výhodném praktickém provedení způsobu podle předkládaného vynálezu se sloučenina vzorce III přidá k suspenzi s obsahem mírného nadbytku práškového kovového zinku ve vhodném rozpouštědle při zvolené teplotě, například při teplotě varu.

15

Potom se reakční směs udržuje za míchání při zvolené teplotě až do doby, kdy již vychází sloučeniny nejsou přítomny.

Získaná směs s obsahem sloučeniny vzorce II se potom přímo použije pro výrobu různých organických sloučenin, například heteroarylfenylalaninů vzorce I, přičemž se postupuje podle uvedených příkladů.

20

Způsob podle předkládaného vynálezu umožňuje získat deriváty heteroarylzinku vzorce II s vysokými výtěžky a s takovým stupněm čistoty, že umožní jejich přímé použití v následných reakcích bez dalších purifikačních kroků.

25

Použití stabilních výchozích sloučenin, které jsou snadno dostupné a jsou charakterizované vysokou bezpečností při použití, umožňuje výhodné použití způsobu podle předkládaného vynálezu v průmyslovém měřítku.

Pro ilustraci předkládaného vynálezu se uvádějí následující příklady.

30

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

35

Výroba bromidu 2-thiazolylzinku a reakce typu cross-coupling (zkříženého spojení) s methylesterem *N*-formyl-4-jod-L-fenylalaninu

40

Ke směsi tetrahydrofuranu (230 g), toluenu (100 g) a zinkového prachu (typ S fy Pometon S.p.A. – 36 g; 0,55 mol), udržované za varu pod zpětným chladičem (73 °C) za míchání v inertní atmosféře, se po částech přidává 2-bromthiazol (83 g; 0,5 mol) (10 dílů) v průběhu 5 hod.

Reakční směs se udržuje za varu pod zpětným chladičem 1 hodinu.

45

Po ochlazení reakční směsi na 50 °C se přidá methylester *N*-formyl-4-jod-L-fenylalaninu (122 g; 0,359 mol) a po 5 min octan palladnatý (0,39 g; 1,75 mmol) a trifenyfosfin (1,38 g; 5,25 mmol).

50

Reakce byla exotermní a směs byla udržována při 50 až 60 °C 1 hod (TLC eluent hexan : ethylacetát = 7 : 3) a potom byla ochlazená na 30 °C.

Přidávkem celitu (1 g) a odbavovací zeminy Tonsil (1 g) byla směs zfiltrována a promyta toluenem (20 ml).

55

K získané suspenzi byla potom přidána voda (300 ml) a 33% kyselina chlorovodíková (108 g).

Po oddělení fází byl přidán methylenchlorid (160 g) a po kapkách 28% vodný amoniak (90 ml) až do dosažení pH 5,4 – 5,5.

- 5 Oddělené organické fáze byly odpařeny ve vakuu za získání methylesteru *N*-formyl-4-(2-thiazolyl)-*L*-fenylalaninu [95,4 g; 91,61% výtěžek vzhledem k výchozímu methylesteru *N*-formyl-4-jod-*L*-fenylalaninu].

10 Příklad 2

Příprava aktivovaného kovového zinku

- 15 Práškový zinek (100 g) byl přidán k vodnému roztoku 2% kyseliny chlorovodíkové (250 ml) a získaná suspenze byla udržována za důkladného míchání 5 min. Po usazení suspenze a oddělení supernatantu byl znovu přidán 2% vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (80 ml) a směs byla důkladně míchána 1 minutu.

- 20 Po usazení a oddělení supernatantu byl postup opakován s dalšími objemy 2% kyseliny chlorovodíkové (2 x 80 ml).

Poslední suspenze byla zfiltrována ve vakuu na Büchnerově filtru a opakovaně promyta vodou (3 x 80 ml) a ethanolem (3 x 80 ml).

- 25 Tímto způsobem byl sušením ve vakuu při 70 °C získán aktivovaný zinek, použitelný při dalších preparacích (94 g).

30 Příklad 3

- Výroba bromidu 2-thiazolylzinku a reakce typu cross-coupling (zkříženého spojení) s methylesterem *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-4-jod-*L*-fenylalaninu

- 35 Roztok 98% 2-bromthiazolu (2,07 ml; 23 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) byl pomalu pod dusíkem přidáván k suspenzi aktivovaného kovového zinku (1,654 g; 25,3 mmol), vyrobené podle popisu v příkladu 2, v tetrahydrofuranu (10 ml).

- 40 Reakční směs byla udržována za míchání při teplotě varu 1,5 hod (TLC eluent hexan : ethylacetát = 9 : 1).

Po ochlazení reakční směsi na 40 °C byly v uvedeném pořadí přidány: methylester *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-4-jod-*L*-fenylalaninu (8,62 g; 20 mmol), octan palladnatý (0,067 g; 0,3 mmol), trifenylfosfin (0,157 g; 0,6 mmol) a toluen (20 ml).

- 45 Reakční směs byla za míchání udržována 1 hod při 50 °C (TLC eluent hexan : ethylacetát = 6 : 4) a potom byla ochlazená na pokojovou teplotu.

Přídavkem celitu (1 g) a odbavovací zeminy Tonsil (1 g) byla směs zfiltrována a promyta toluenem (20 ml).

- 50 Získaný roztok byl potom promyt vodou (15 ml) s obsahem kyseliny octové (0,3 ml) a znovu vodou (3 x 15 ml).

Oddělená organická fáze byla sušena nad síranem sodným a získaný roztok byl odpařen ve vakuu za získání methylesteru *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-4-(2-thiazolyl)-L-fenylalaninu [8,9-g; 92% výtěžek vzhledem k výchozímu methylesteru *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-4-jod-L-fenylalaninu].

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Způsob výroby halogenidů heteroarylzinku vzorce II



15 kde

Het je popřípadě substituovaná 5- nebo 6-členná aromatická heterocyklická skupina, obsahující jeden nebo dva heteroatomy, zvolené z dusíku, kyslíku nebo síry;

20 X je atom chloru, bromu nebo jodu;

který zahrnuje metalační reakci sloučeniny vzorce III



25

kde

Het a X mají výše uvedené významy;

30 **vyznačující se tím**, že metalační reakce se provádí s práškovým kovovým zinkem, který se popřípadě předem aktivuje promytím kyselinami, v přítomnosti organického rozpouštědla a s použitím molárního poměru sloučeniny vzorce III k zinku od 1 : 1 do 1 : 2.35 2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že kovový zinek se aktivuje promytím zředěnými vodnými roztoky minerálních kyselin.

3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že minerální kyseliny se volí ze skupiny kyselina sírová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková a kyselina jodovodíková.

40 4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že minerální kyselinou je kyselina chlorovodíková.

5. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že koncentrace kyseliny ve vodném roztoku je v rozmezí 0,1 až 10 % hmotnostních.

45

6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že koncentrace kyseliny je v rozmezí 0,5 až 3 % hmotnostní.

50 7. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že metalační reakce se provádí v přítomnosti organického rozpouštědla, zvoleného ze skupiny diethylether, methyl-*tert*-butylether, dioxan, ethylenglykoldimethylether, tetrahydrofuran, toluen, xylen nebo jejich směsi.

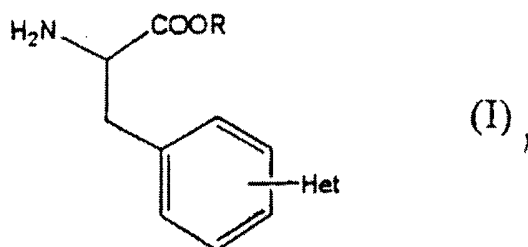
8. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje metalační reakci sloučeniny vzorce III, ve které X je atom bromu.

55

9. Způsob podle nároku 1 pro výrobu sloučeniny vzorce II, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že Het je aromatická heterocyklická skupina, zvolená ze skupiny thiazol, izoxazol, oxazol, izothiazol, pyrazol, imidazol, thiofen, pyrrol, pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin a furan.

10. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že Het je thiofen nebo thiazol.

11. Způsob výroby heteroarylphenylalaninů vzorce I



kde

R je atom vodíku, přímá nebo rozvětvená C₁–C₄ alkylová skupina nebo benzylová skupina;

Het je popřípadě substituovaná 5– nebo 6–členná aromatická heterocyklická skupina, obsahující jeden nebo dva heteroatomy, zvolené z dusíku, kyslíku a síry;

který zahrnuje metalační reakci sloučeniny vzorce III



kde

Het má výše uvedený význam a X je atom chloru, bromu nebo jodu;

za vzniku sloučeniny vzorce II



kde Het a X mají výše uvedené významy;

v y z n a ě u j í c í s e t í m, že metalační reakce se provádí způsobem podle některého z nároků 1 až 10.

Konec dokumentu
