

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

302 094

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07C 225/16 (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2007-110**
(22) Přihlášeno: **12.02.2007**
(40) Zveřejněno: **04.03.2009**
(**Věstník č. 9/2009**)
(47) Uděleno: **26.08.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **06.10.2010**
(**Věstník č. 40/2010**)

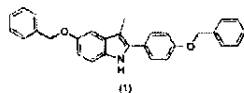
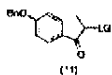
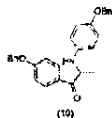
(56) Relevantní dokumenty:
WO 99/19293; EP 0802183.

(73) Majitel patentu:
Zentiva, a. s., Praha 10, CZ
(72) Původce:
Jirman Josef, Praha 10, CZ
Richter Jindřich, Pardubice, CZ
(74) Zástupce:
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:
**N-(4-Benzyloxyfenyl)-alfa-amino-4-
benzyloxypropiofenon, způsob jeho přípravy a
jeho použití**

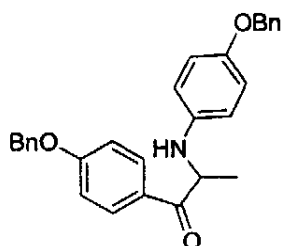
(57) Anotace:
N-(4-Benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenonu
vzorce 10 v pevném stavu, způsob jeho přípravy spočívající v
reakci sloučeniny vzorce 11 s p-benzyloxyaminem v prostředí
organického rozpouštědla a za přítomnosti anorganické nebo
organické báze, a případné čištění sloučeniny vzorce 10
krystalizací z organického rozpouštědla, a jeho použití jako
meziproduktu při přípravě 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-
3-methyl-1H-indolu vzorce 1.

CZ 302094 B6



***N*-(4-Benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenon, způsob jeho přípravy a jeho použití**5 Oblast techniky

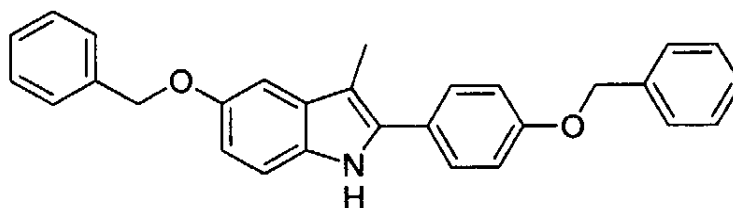
Vynález se týká *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -benzyloxypropiofenonu vzorce 10 v pevném stavu



(10)

10 Bn=benzyl

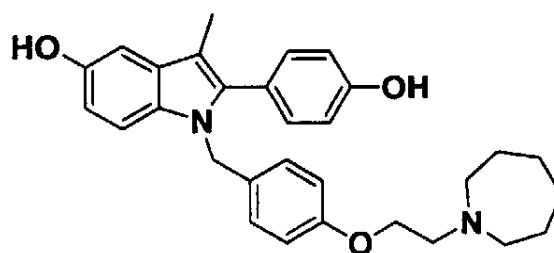
jeho přípravy a jeho použití při přípravě 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1*H*-indolu vzorce 1



(1)

15

a při přípravě 2-(4-hydroxyfenyl)-1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)benzyl]-3-methyl-1*H*-indol-5-olu (bazedoxifenu) vzorce 2.



(2)

20

Bazedoxifen je agonistou estragenu, používá se při hormonové substituční terapii při prevenci úbytku kostní tkáně, náhradě estrogenů a prevenci srdečních a cévních onemocněních u postmenopauzálních žen.

25

Dosavadní stav techniky

- 5 V literatuře byly nalezeny dva analogické postupy pro přípravu basedoxifenu – viz Schéma 1. Postupy se liší v chránící skupině (PG – methyl, benzyl), ve způsobu přípravy a připojení řetězce na dusík indolového heterocyklu a ve způsobu odstranění chránící skupiny.

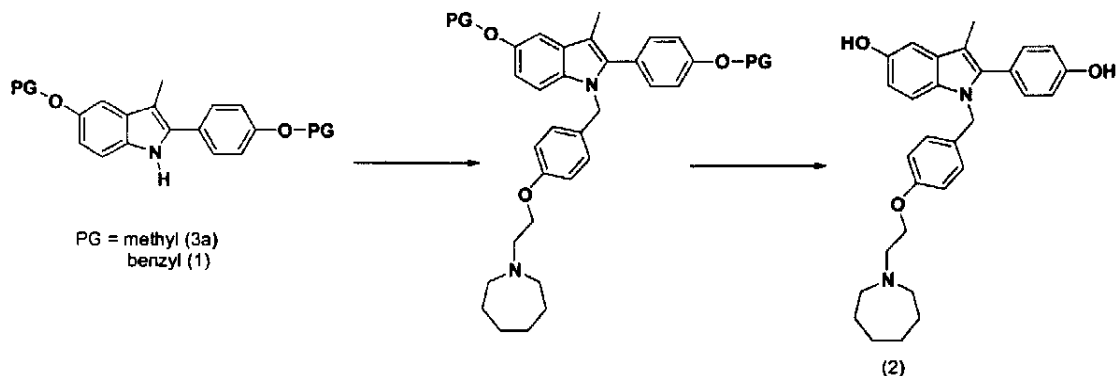


Schéma 1

- 10 5-Methoxy-2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-1*H*-indol vzorce 3a se připravuje Bischlerovou metodou (J. Med. Chem. 1984, 27, 1439–1447; WO 96/03375) z 2-brom-4'-methoxypropiofenonu vzorce 5 a *p*-anisidinu vzorce 6 v *o*-xylenu v přítomnosti *N,N*-dimethylanilinu. 2-Brom-4'-methoxypropiofenon vzorce 5 se získá bromací 4-methoxypropiofenonu vzorce 4 bromem v kyselině octové (WO 96/03375), viz schéma 2.

15

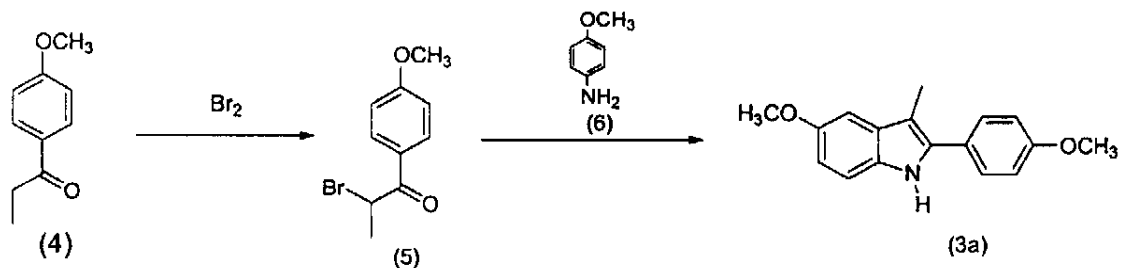


Schéma 2

Celkový výtěžek dvoustupňové syntézy je 22 %.

- 20 5-Benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1*H*-indol vzorce 1 se připravuje také Bischlerovou metodou z 2-brom-4'-benzyloxypropiofenonu vzorce 8 a hydrochloridu 4-benzyloxyanilinu vzorce 9 v *N,N*-dimethylformamidu (EP 0 802 183). 2-Brom-4'-benzyloxypropiofenon vzorce 8 se získá bromací 4-benzyloxypropiofenonu vzorce 7 bromem v kyselině octové. Celkový výtěžek dvoustupňové syntézy (viz schéma 3) je 47 %.

25

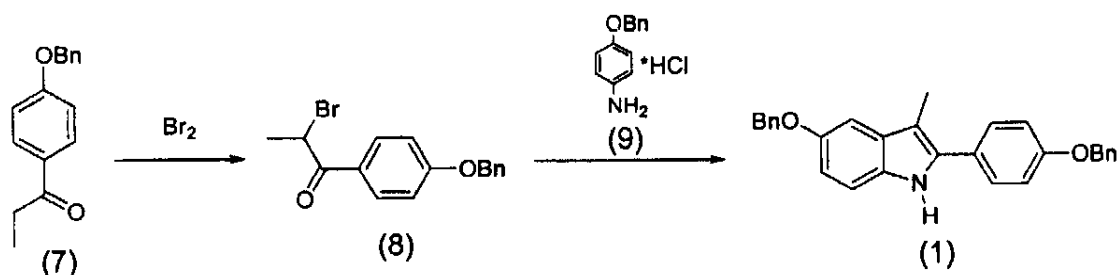


Schéma 3

Bn=benzyl

5 V patentové přihlášce WO 99/19293 je zmíněno provedení druhého stupně v toluenu s N,N-diisopropylethylaminem za refluxu, ale bez dalšího upřesnění v příkladech či odkazu na literaturu.

10 Při ověřovacích syntézách bylo zjištěno, že výše uvedenými postupy přípravy nelze získat sloučeninu vzorce 1 o dostatečně vysokém výtěžku a zejména o dostatečné čistotě.

15 Při reprodukci postupu podle patentu EP 0 802 183 (schéma 4) bylo zjištěno, že při této syntéze dochází ke vzniku velkého množství nežádoucích látek.

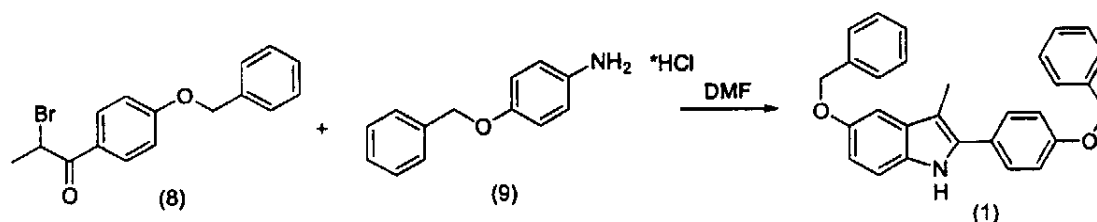


Schéma 4

15 DMF=dimethylformamid

Izolace takto připravené sloučeniny vzorce 1 je značně komplikovaná a její čištění značně snižuje výtěžek syntézy.

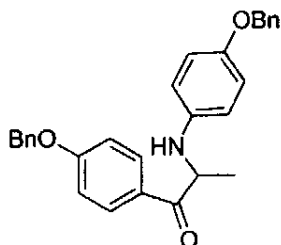
20 Při provedení reakce podle patentové přihlášky WO 99/19293, která popisuje přípravu sloučeniny vzorce 1 v prostředí toluenu a N,N-diisopropylethylaminu za současného odstraňování vody azeotropickou destilací, bylo zjištěno, že reakční doba je v řádu desítek hodin. Během této doby vzniká již podstatné množství vedlejších látek, které snižují výtěžek i kvalitu produktu.

25 Z tohoto důvodu byl hledán efektivnější způsob syntézy, jehož výsledkem je nový způsob přípravy 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1H-indolu vzorce 1, který je předmětem tohoto vynálezu.

Podstata vynálezu

Vynález se týká *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenonu vzorce 10 v pevném stavu

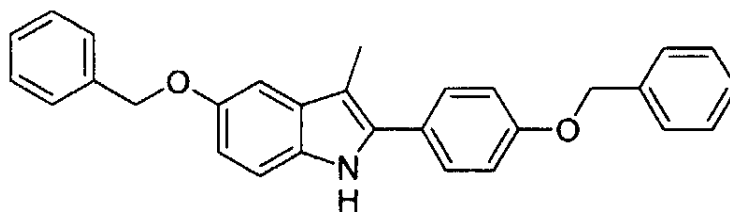
5



(10)

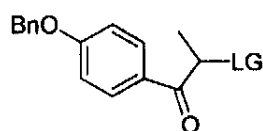
Bn=benzyl

10 jeho přípravy a použití při přípravě 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1*H*-indolu vzorce 1,



(1)

15 *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenonu vzorce 10 v pevném stavu se výhodně získává reakcí 4-benzyloxyanilinu nebo jeho soli s látkou vzorce II



(11)

20 kde LG je odstupující skupina, například Cl, Br, I, alkylsulfonyl nebo arylsulfonyl.

Způsob přípravy zahrnuje

25 a) reakci 2-brom-4'-benzyloxypropiofenonu vzorce 8 s hydrochloridem *p*-benzyloxyanilinu vzorce 9, přičemž se reakce provádí v prostředí organického rozpouštědla ze skupiny C1 až C4 alkoholů, toluenu, acetonu, methyltetrahydrofuranu a za přítomnosti anorganické nebo organické báze ze skupiny uhličitan sodný, uhličitan draselný, DIPEA a triethylamin.

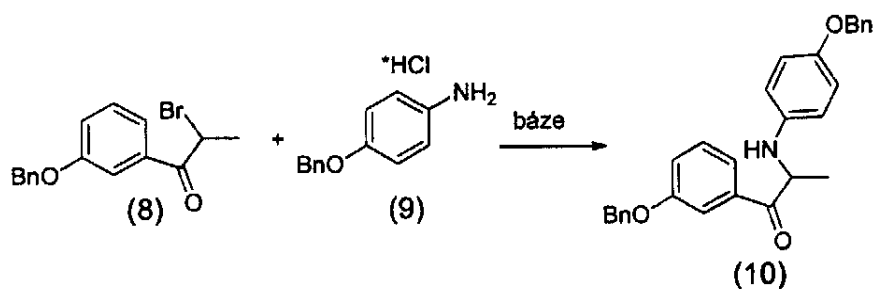


Schéma 5

b) izolaci *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenonu vzorce 10 v pevném stavu

c) cyklizaci *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenonu vzorce 10 jeho reakcí s hydrochloridem *p*-benzyloxyanilinu vzorce 9 v prostředí vhodného organického rozpouštědla ze skupiny C1 až C4 alkoholů, toluenu, acetonu, metyltetrahydrofuranu za vzniku 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1*H*-indolu vzorce 1 v pevném stavu

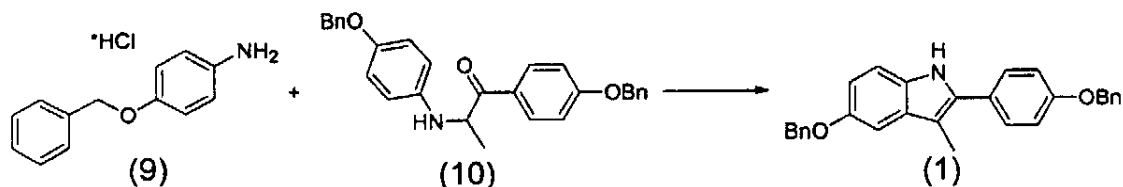


Schéma 6

Bylo zjištěno, že syntézu 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1*H*-indolu vzorce 1 je výhodné provádět 2-stupňově s izolací meziproductu vzorce 10 podle schématu 7.

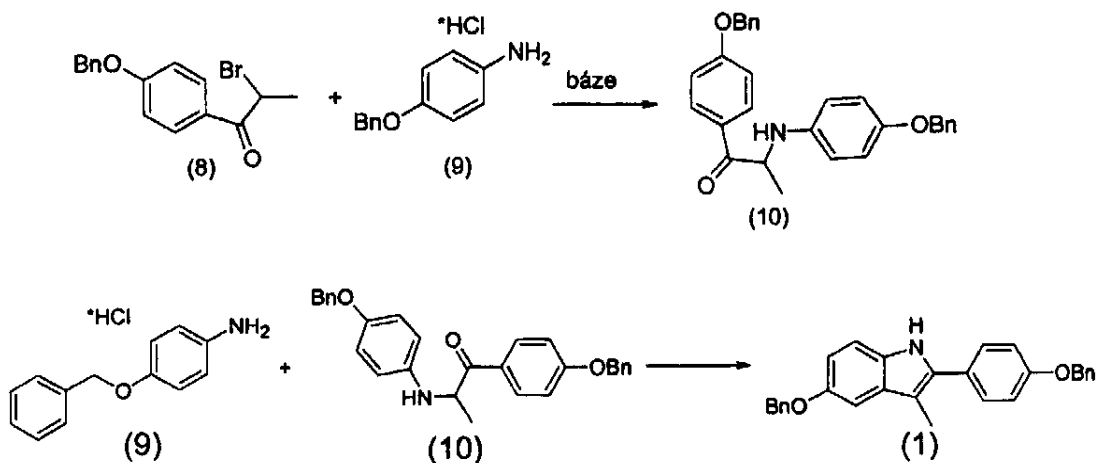


Schéma 7

Bn=benzyl

V prvním stupni se nechají reagovat výchozí sloučeniny 8 a 9 v prostředí organického rozpouštědla ze skupiny C1 až C4 alkohol, toluen, ketony, metyltetrahydrofuran s výhodou pak ethanol a anorganické nebo organické báze ze skupiny uhličitan sodný, triethylamin, DIPEA s výhodou

pak triethylamin za teploty refluxu po dobu 4 až 6 hodin. Takto vznikne po několika hodinách suspenze meziprojektu 10 a případně anorganických solí (odpovídající použité bázi). Meziprojekt 10 se izoluje filtrací. Výtěžek produktu je 81 až 100 %.

5 Vznik produktu *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenon se může čistit krystalizací z organického rozpouštědla zvoleného ze skupiny kapalných C1 až C15 alifatických, alicyklických nebo aromatických uhlovodíků, nebo jejich oxidačních či dusíkatých derivátů popřípadě jejich směsí. Výhodně lze produkt krystalizovat rozpouštěním ze směsi polárního a nepolárního rozpouštědla, např. jako je směs ethylacetát-ethanol, toluenmethanol, THF-methanol.
10

Ve druhém stupni se *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenon vzorce 10 suspenduje spolu s hydrochloridem *p*-benzyloxyanilinu vzorce 9 (mol. poměr 1:20 až 1:1 s výhodou 1:5 vzhledem k sloučenině vzorce 10) v organickém rozpouštědle ze skupiny C1-C4 alkoholů, toluenu, acetonu a methyltetrahydrofuranu, s výhodou ethanolu, směs je zahřívána v tlakové nádobě pod inertní atmosférou na 100 až 120 °C. Po několika hodinách (4 až 5) je reakční směs ochlazená na teplotu místnosti. Vykrytalizovaný produkt 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1*H*-indol vzorce 1 je odfiltrován, promyt ethanolem a případně překrytalizován ze směsi polárního a nepolárního rozpouštědla (ethylacetát-ethanol, toluen-methanol, THF-methanol). Výtěžek reakce je 75 až 80 %.
15
20

Výhodou je, že z matečných louhů lze získat po zahuštění a rozmíchání záhustku v ethylacetátu výchozí anilín vzorce 9 zpět s téměř 100% výtěžkem.

25 Tento originální postup je založený na přípravě a izolaci nové látky, meziprojektu *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenonu vzorce 10. Hlavní výhodou postupu je vyšší výtěžek (60 až 75 %) oproti publikovaným postupům (35 až 53 %), snadná izolace meziprojektu *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenonu vzorce 10 i cílového produktu 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1*H*-indolu vzorce 1 filtrací přímo z reakční směsi bez použití dalších chemikálií a hlavně dosažení vysoké kvality již u surového produktu (HPLC 98 až 100 %). Výhodou je i to, že výchozí benzyloxyanilín hydrochlorid vzorce 9, použitý v cyklizační reakci, se nespotebovává a lze jej z matečných louhů po izolaci 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1*H*-indolu vzorce 1 získat v kvantitativním výtěžku.
30
35

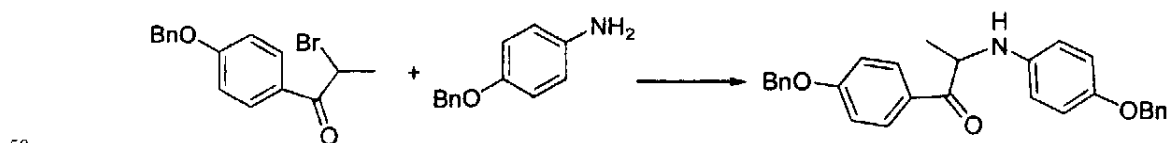
Přehled obrázků

Obrázek 1 představuje RTG difraktogram *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenonu vzorce 10 (podmínky RTG analýzy: difraktometr X'Pert PRO PANanalytical, záření CuK α ($\lambda=1,542$ Å) v rozsahu 4 až 40° 2 θ s krokem 0,008).
40

Příklady provedení vynálezu

45 Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení.

Příprava *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenonu (10)



1) α -Brom-4-benzyloxypropiofenon (20 g; 62,7 mmol), 4-benzyloxyanilin (16 g; 67,9 mmol) a triethylamin (19 ml; 136,4 mmol) byly suspendovány ve 250 ml toluenu a směs byla refluxována 5 hodin. Pak byla reakční směs přefiltrována a zahuštěna na cca 1/3 objemu. Do zahuštětku byl přidán ethanol (80 ml) a směs byla ochlazená na 5 °C. Filtrací bylo získáno 19,2 g (71 %) šedého produktu *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenonu 10 s teplotou tání 124,5 až 126 °C.

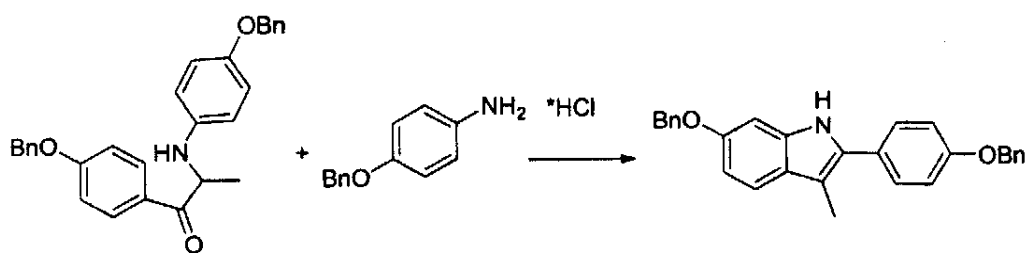
2) α -Brom-4-benzyloxypropiofenon (26 g; 81,5 mmol), 4-benzyloxyanilin (23 g; 97,8 mmol) a uhličitan sodný (20,7 g; 196 mmol) byly suspendovány v 300 ml ethanolu a směs byla refluxována 5 hodin. Během uvedené doby se vylučuje produkt. Po ochlazení reakční směsi byla odfiltrována směs solí (NaBr, NaCl, uhličitan sodný) a vykristalovaného produktu. Odfiltrovaná směs látek byla rozpuštěna ve směsi toluen-voda. Po oddělení vodné fáze byla organická fáze zahuštěna. K zahuštětku byl přidán ethanol. Vyloučený lehce nažloutlý krystalický produkt byl odfiltrován a promyt ethanolem. Bylo získáno 30,2 g (85 %) *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenonu (10). Teplota tání 126,0 až 127,1 °C.

3) α -Brom-4-benzyloxypropiofenon (16,1 g; 50,5 mmol), 4-benzyloxyanilin (14,2 g; 60,1 mmol) a triethylamin (16,1 ml; 115,6 mmol) byly suspendovány ve 130 ml ethanolu a směs byla refluxována 5 hodin. Pak byla reakční směs ochlazená za míchání během 1 hodiny na teplotu místnosti. Odfiltrovaný produkt byl promyt ethanolem a usušen. Bylo získáno 21,9 g (99,5 %) *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenonu (10). Teplota tání 122,6 až 125,4 °C.

Surový produkt *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenonu 10 (15,4 g) byl rozpuštěn v toluenu (40 ml) zahřátím na 60 °C. Roztok byl přefiltrován a do filtrátu byl přidán ethanol (40 ml). Po ochlazení na 10 až 15 °C bylo získáno 13,8 g (89,6 %) bílého produktu s teplotou tání 126,1 až 127,1 °C. ¹H-NMR (DMSO) δ 8,10 (d, 2H); 7,3–7,5 (m, 12H), 7,19 (d, 2H); 7,06 (d, 2H); 5,5 (q, 1H); 5,24 (s, 2H); 5,08 (s, 2H); 1,48 (d, 3H).

RTG difraktogram získaného produktu je uveden na obrázku 1, hodnoty charakteristických úhlů difrakce 2θ : 6,71; 19,00, 19,13; 23,49; 23,63.

Příprava 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1*H*-indolu (1)



1) Výchozí *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenon 10 (30,4 g; 69,7 mmol) a 4-benzyloxyanilin hydrochlorid (3,3 g; 13,9 mmol) byl suspendován v ethanolu (380 ml) a směs byla v tlakové nádobě a pod inertní atmosférou zahřáta na 110 až 115 °C. Po 5 hodinách byl ohřev odpojen a reakční směs byla míchána přes noc. Vykristalovaný bílý produkt byl odfiltrován a promyt ethanolem. Bylo získáno 23,3 g (79 %) 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1*H*-indolu 1 s teplotou tání 152,4 až 153,4 °C. ¹H-NMR (DMSO) δ 10,65 (s, 1H); 7,55 (d, 2H); 7,50 (d, 4H); 7,30–7,45 (m, 6H); 7,21 (d, 1H); 7,10 (d, 2H); 7,10 (d, 1H); 6,91 (dd, 1H); 5,16 (s, 2H); 5,11 (s, 2H); 2,33 (s, 3H). MS el m/z 419.

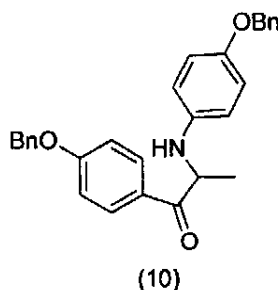
2) Výchozí *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenon 10 (30,4 g; 69,7 mmol) a 4-benzyloxyanilin hydrochlorid (3,3 g; 13,9 mmol) byl suspendován v propan-2-olu (380 ml)

a směs byla v tlakové nádobě a pod inertní atmosférou zahřáta na 110 až 115 °C. Po 5 hodinách byl ohřev odpojen a reakční směs byla míchána přes noc. Vykrytalizovaný béžový produkt byl odfiltrován a promyt malým množstvím propan-2-olu. Bylo získáno 24,2 g (82 %) 5-benzyl-
oxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-methyl-1*H*-indolu 1 s teplotou tání 152,0 až 153,2 °C.

Matečné louhy po filtraci byly zahuštěny a záhustek byl rozmíchan v ethylacetátu (30 ml). Vyloučená krystalická látka byla odfiltrována. Bylo získáno 3,3 g béžového 4-benzyl-
oxyanilin hydrochloridu.

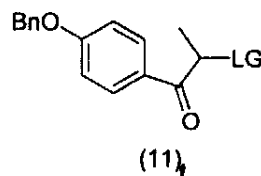
PATENTOVÉ NÁROKY

1. *N*-(4-Benzyl-
oxyfenyl)- α -amino-4-benzyl-
oxypropiofenon vzorce 10 v pevném stavu



Bn = benzyl.

2. Způsob přípravy sloučeniny vzorce 10 podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že sloučenina vzorce 11



kde LG je odstupující skupina například Cl, Br, I, alkylsulfonyl nebo arylsulfonyl, se nechá reagovat s *p*-benzyl-
oxyaminem, v prostředí organického rozpouštědla a za přítomnosti anorganické nebo organické báze.

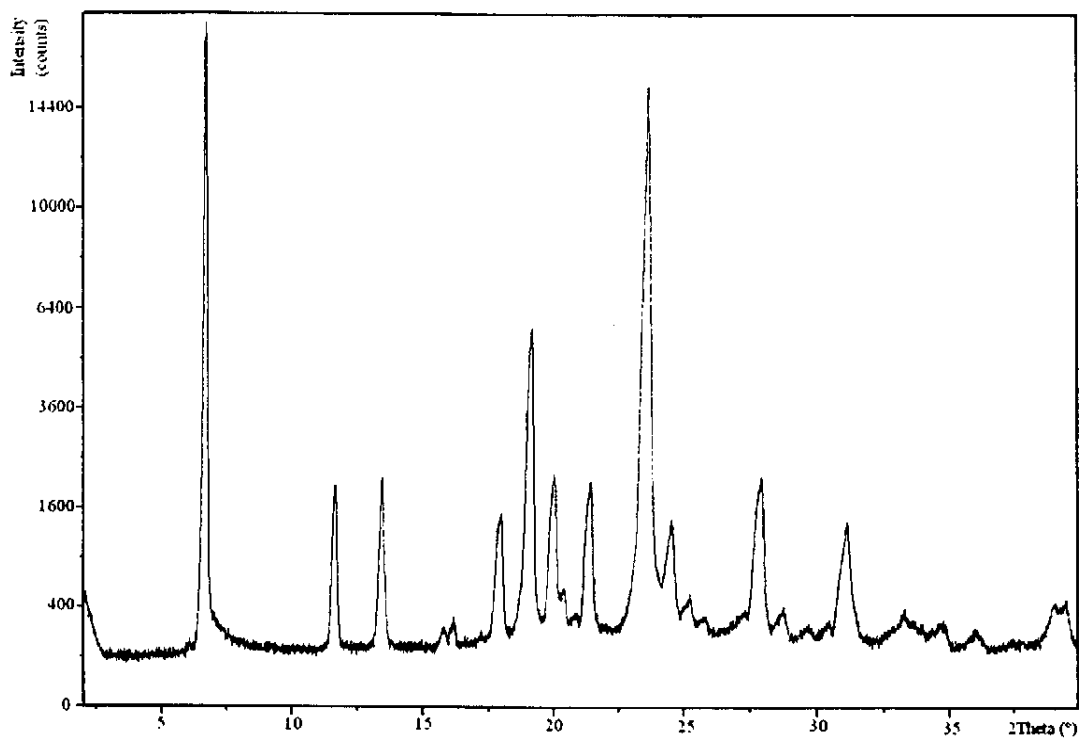
3. Způsob přípravy podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reakce 2-brom-4'-benzyl-
oxypropiofenonu s hydrochloridem *p*-benzyl-
oxyalaninu se provádí v prostředí organického rozpouštědla a za přítomnosti anorganické nebo organické báze.

4. Způsob podle nároků 2 a 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se reakce provede v prostředí organického rozpouštědla zvoleného ze skupiny C1 až C4 alkoholů, toluenu, acetonu, methyl-
tetrahydrofuranu a za přítomnosti anorganické nebo organické báze zvolené ze skupiny uhličitán sodný, uhličitán draselný, triethylamin, diisopropylethylamin.

5. Způsob podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se použije organické rozpouš-
tadlo ethanol a báze triethylamin.

6. Způsob podle nároků 2 až 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se reakce provede za refluxu.
- 5 7. Způsob podle nároků 2 až 6, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že *N*-(4-benzyloxyfenyl)- α -amino-4-benzyloxypropiofenon se dále čistí krystalizací z organického rozpouštědla zvoleného ze skupiny kapalných C1 až C15 alifatických, alicyklických nebo aromatických uhlovodíků, nebo jejich oxidačních či dusíkatých derivátů popřípadě jejich směsí.
- 10 8. Způsob podle nároku 7, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se pro krystalizaci použije směs polárního a nepolárního rozpouštědla jako je směs ethylacetát-ethanol, toluen-methanol, THF-methanol.
- 15 9. Sloučenina podle nároku 1 v krystalickém stavu a vykazuje hodnoty charakteristických úhlů difrakce 2θ v práškovém RTG difraktogramu (XRPD): 6,71; 19,00; 19,13; 23,49; 23,63.

1 výkres



Obr. 1

Konec dokumentu

