

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 932146 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **932146**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D209/34

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **12.05.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **12.05.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.11.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

13.05.1992 CH 1528/92

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Lonza AG, Gampel/Wallis, Münchensteinerstrasse 38, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Imwinkelried, Rene, Brig-Gras (Kanton Wallis), SVEITSI, (CH)

2 •Previdoli, Felix, Brig (Kanton Wallis), SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

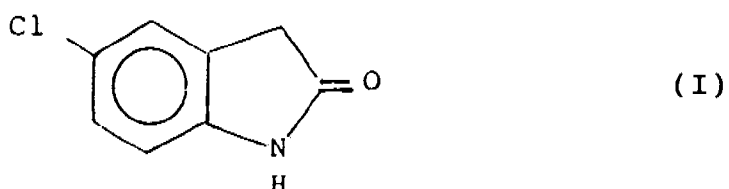
Menetelmä 5-kloorioksi-indolin valmistamiseksi

Förfarande för framställning av 5-kloroxiindol

Menetelmä 5-kloorioksi-indolin valmistamiseksi

Keksintö koskee uutta menetelmää 5-kloorioksi-indolin valmistamiseksi, jonka kaava on

5



10 lähtemällä kloorinitrobentseenistä.

5-kloorioksi-indoli on tärkeä välituote lääkeaineiden valmistamiseksi, kuten esimerkiksi 1,3-disubstituoitujen 2-oksoindolien valmistamiseksi (US-patenttijulkaisu 4 721 712).

15 Toistaiseksi tunnetaan useampia menetelmiä 5-kloorioksi-indolin valmistamiseksi.

Esimerkiksi US-patenttijulkaisu 4 761 485 selostaa menetelmää 5-kloorioksi-indolin valmistamiseksi lähtemällä 5-kloori-indolista. Tällöin 5-kloori-indoli muutetaan ensin pyridiinibromidiperbromidin avulla 3,3-dibromi-5-kloorioksi-indoliksi, joka sitten hydraamalla katalyyttisesti hiilellä olevalla palladiumilla muutetaan 5-kloorioksi-indoliksi.

25 Edelleen US-patenttijulkaisu 4 730 004 selostaa menetelmää kloorioksi-indolin valmistamiseksi lähtemällä 5-kloori-isatiinista, jolloin tämä muutetaan ensin hydratsiinihydraatin kanssa 5-kloori-3-hydratsoni-2-oksoindoliksi, jonka sitten annetaan reagoida natriummetanolaatin kanssa 5-kloorioksi-indoliksi.

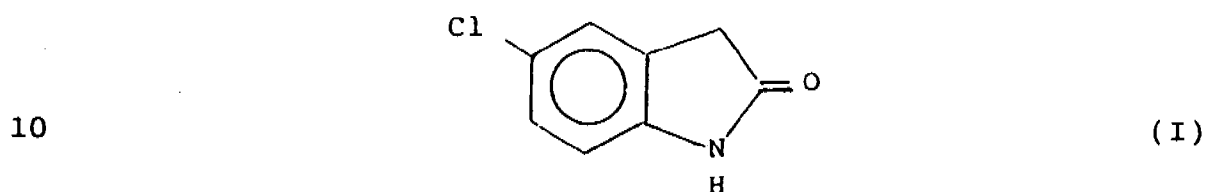
30 Tämänkin menetelmän varjopuolena on se, että reagenssi 5-kloori-isatiini on vaikeasti saatavissa ja että toivottua tuotetta saadaan huonoin saannoin.

Keksinnön tehtävänä oli saada käyttöön taloudellinen ja yksinkertainen menetelmä 5-kloorioksi-indolin

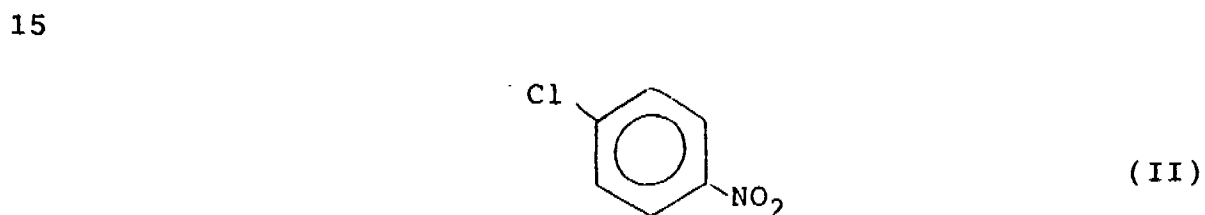
valmistamiseksi. jolloin tuotetta saadaan saannon ollessa hyvä.

Tämä tehtävä ratkaistaan keksinnön mukaisesti uuden menetelmän avulla.

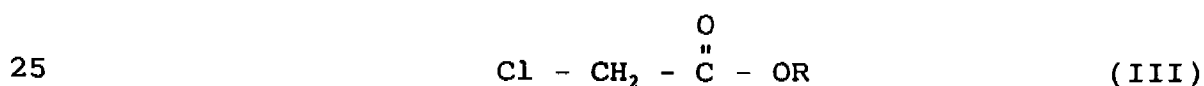
5 Keksinnön mukaisesti menetelmä 5-kloorioksi-indolin valmistamiseksi, jonka kaava on



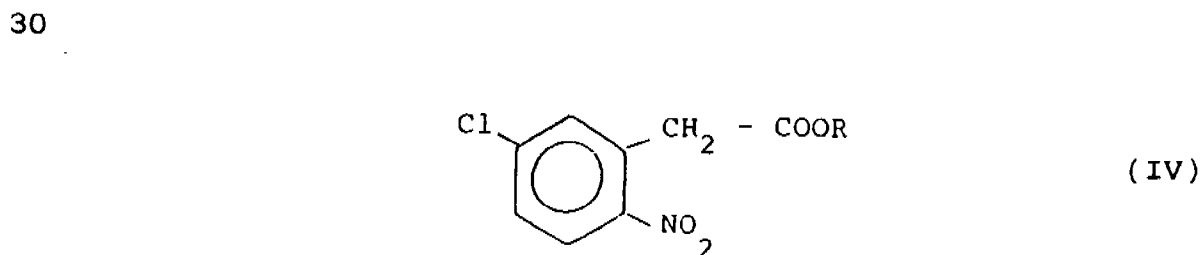
suoritetaan siten, että ensimmäisessä vaiheessa kloorinitrobentseeni, jonka kaava on



20 muutetaan kloorietikkahappoalkyyliesterin kanssa, jonka yleiskaava on

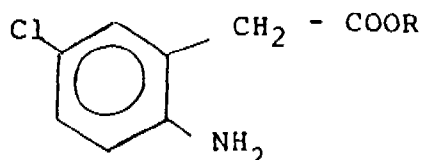


jossa R merkitsee C_{1-7} -alkyyliiryhmää, haarautunutta tai haarautumatonta, emäksen läsnä ollessa kloorinitrobentseenietikkahappoalkyyliesteriksi, jonka yleiskaava on



jossa R:llä on mainittu merkitys, tämä hydrataan toisessa vaiheessa katalyyttisesti vedyllä vastaavaksi amiiniksi, jonka yleiskaava on

5



(V)

10 jossa R:llä on mainittu merkitys, ja tämä syklisoidaan sitten kolmannessa vaiheessa kaavan I mukaiseksi lopputuotteeksi hapon läsnä ollessa.

Ensimmäinen vaihe suoritetaan kaavan II mukaisen kloorinitrobentseenin kanssa ja yleiskaavan III mukaisen kloorietikkahappo- C_{1-7} -alkyyliesterin kanssa.

15 Tarkoituksenmukaisena kloorietikkahappo- C_{1-7} -alkyyliesterien edustajana käytetään sellaisia, joissa C_{1-7} merkitsee metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, terttiaarista butyyli- tai terttiaarista pentyyli-ryhmää.

20 Ensimmäisestikloorietikkahappo- C_{1-7} -alkyyliesteriä

ensimmäisestikloorietikkahappo- C_{1-7} -alkyyliesteriä käytetään ylimäärin kloorinitrobentseenin suhteen laskien, ensimmäisestikloorietikkahappo- C_{1-7} -alkyyliesteriä käytetään määrin 1,3 - 1,7 moolia yhtä moolia kohden kloorinitrobentseeniä laskien.

25 Näiden molempien reagenssien liuottimina voidaan käyttää polaarittomia liuottimia, kuten esimerkiksi tolueenia, dietyylieetteriä, tetrahydrofuraania tai terttiaarista butyylimetyylieetteriä. Ensimmäisestikloorietikkahappo- C_{1-7} -alkyyliesteriä käytetään tolueenia.

30 Ensimmäinen vaihe suoritetaan emäksen läsnä ollessa. Emäksenä voidaan käyttää esimerkiksi alkaliamideja tai alkalihydroksideja.

Alkalihydroksidina käytetään esimerkiksi natrium- tai kaliumhydroksidia.

Alkaliamidina käytetään esimerkiksi natrium- tai kaliumamidia.

Tarkoituksenmukaisesti emäksenä käytetään alkali-
 5 amidia nestemäisessä ammoniakissa, ensisijaisesti natrium-
 amidia, jota muodostuu erityisesti in situ vastaavasta
 elementaarisesta metallista nestemäisessä ammoniakissa,
 mahdollisesti katalyytin läsnä ollessa.

Erityisen ensisijaisessa ensimmäisen vaiheen suori-
 tusmuodossa käytetään in situ muodostettua alkaliamidia
 10 alkoholin läsnä ollessa, jonka yleiskaava on



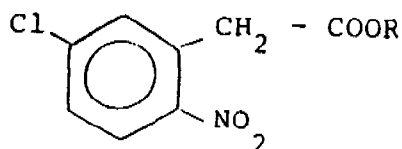
jossa R:llä on mainittu merkitys. Tarkoituksenmukaisena
 15 näiden alkoholien edustajana käytetään niitä, joissa R:n
 merkityksenä on metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli,
 tertiaarinen butyyli tai tertiaarinen pentyyli, ensisijai-
 sesti tertiaarinen butyyli.

Ensisijaisesti alkoholia ja alkaliamidia käytetään
 20 ekvimolaarisin määrin.

Tarkoituksenmukaisesti reaktio suoritetaan ensim-
 mäisessä vaiheessa lämpötilan ollessa $-30 - -40^{\circ}\text{C}$.

Tavallisen 0,1 - 2 tunnin reaktioajan jälkeen lisää-
 mällä ammoniumkloridia kaavan

25



(IV)

30

mukainen kloorinitrobenseenietikkahappoalkyyliesteri voi-
 daan eristää ammattimiehen tuntemalla tavallisella taval-
 la.

Toinen vaihe, kloorinitrobentseenietikkahappoalkyyliesterin (kaava IV) hydraus vastaavaksi amiiniksi (kaava V) suoritetaan katalyyttisesti vedyllä.

5 Hydrauskatalyytteinä voidaan käyttää jalometalli-, jalometallioksidit- tai Raney-katalyyttejä, mahdollisesti levitettyinä sopivalle kantajamateriaalille.

Hydrauskatalyytteinä voidaan käyttää esimerkiksi Raney-nikkeliä tai platinaa hiilellä.

10 Tarkoituksenmukaisesti hydrauskatalyyttinä käytetään platinaa hiilellä, erityisesti 0,5 - 5 paino-% platinaa hiilellä.

Hydrauskatalyyttejä voidaan käyttää määrin 0,1 - 20 paino-%, ensisijaisesti 5 - 10 paino-% kloorinitrobentseenietikkahappoalkyyliesterin suhteen laskien.

15 Hydraus tapahtuu tarkoituksenmukaisesti kohotetussa H₂-paineessa, ensisijaisesti paineen ollessa 5 - 10 baaria.

20 Toinen vaihe suoritetaan tarkoituksenmukaisesti polaarittomassa liuottimessa, kuten esimerkiksi tolueenis- sa, tai polaarissa liuottimessa, kuten esimerkiksi alko- holeissa tai estereissä.

Esterinä voidaan käyttää esimerkiksi etikkahappo- metyyli- tai etikkahappoetyyliesteriä.

25 Alkoholeina voidaan käyttää esimerkiksi metanolia, etanolia tai propanolia. Ensisijaisesti käytetään etano- lia.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti toisessa vaiheessa lämpötilan ollessa 0 - 55 °C, ensisijaisesti 10 - 20 °C.

30 Tavallisen 1 - 20 tunnin reaktioajan jälkeen amiini (kaava V) voidaan joko ammattimiehem tuntemin tavallisin menetelmin eristämisen jälkeen tai katalyytin erottamisen jälkeen käyttää suoraan kolmannessa vaiheessa. Ensisijai- sesti amiini käytetään eristämättä suoraan kolmannessa vaiheessa.

Kolmannessa vaiheessa yleiskaavan V mukainen amiini syklisoidaan hapon läsnä ollessa 5-kloorioksi-indoliksi (kaava I).

5 Happoina voidaan käyttää esimerkiksi tolueeni-4-sulfonihappoa, metaanisulfonihappoa tai niiden hydraatteja. Ensisijaisesti käytetään tolueeni-4-sulfonihappoa tai sen hydraatteja.

10 Happoa käytetään tarkoituksenmukaisesti 0,0005 - 0,1 moolia, ensisijaisesti 0,05 - 0,1 moolia, yhtä moolia kohden amiinia.

Liuottimina kolmatta vaihetta varten voidaan käyttää samoja, joita on esitetty toista vaihetta varten.

15 Kolmannessa vaiheessa reaktio tapahtuu tarkoituksenmukaisesti lämpötilan ollessa 50 °C - kiehumislämpötila, ensisijaisesti 70 °C - kiehumislämpötila.

Tavallisen 1 - 20 tunnin reaktioajan jälkeen 5-kloorioksi-indoli voidaan eristää ammattimiehen tuntemin tavallisin menetelmin hyvin saannoin.

Esimerkki

20 5-kloorioksi-indolin valmistus

(a) Kloorinitrobentseenietikkahappoetyyliesterin valmistus

(Ensimmäinen vaihe)

250 ml NH_3 :a kondensoitiin kuivattuun argonilla huuhdeltuun
 25 kolviin (kryometrilämpötila -40 °C). Lisättiin pieni palanen natriumia → sininen liuos. Sen jälkeen kun oli lisätty 250 mg rauta(III)nitraatti-nonahydraattia liuos tuli värittömäksi. 15 minuutin kuluessa lisättiin 5,75 g (250 mmol) natriumia pieninä palasina. Sen jälkeen sekoitettiin
 30 10 minuuttia. Sitten lisäti tiputtamalla 15 minuutin aikana 18,53 g (250 mmol) tert.butanolia liuotettuna 3 ml:aan tolueenia ja sekoitettiin 35 minuuttia → harmaa suspensio. Heti sen jälkeen lisättiin tiputtamalla 15 minuutin aikana seos, jossa oli 15,76 g (100 mmol) 4-kloori-
 35 nitrobentseeniä ja 18,38 g (150 mmol) kloorietikkahappo-

etyyliesteriä liuotettuna 20 ml:aan tolueenia (reaktioseos tuli siniseksi). Lisäyksen jälkeen sekoitettiin edelleen tunnin ajan, sitten lisättiin varovaisesti 26,75 g (500 mmol) kiinteätä ammoniumkloridia. Tämän jälkeen kuivajää-
 5 jäähdyttäjää poistettiin ja suspensio lämmitettiin noin 30 minuutin aikana 10 °C:seen (NM₃:n poisto). 20 minuutin kuluessa lisättiin sitten tiputtamalla 200 ml tolueenia (kryometrilämpötila: 10 °C). 30 minuutin kuluttua reaktio-
 10 seos suodatettiin G3-lasisuodattimella (Celiten kanssa). Suodos haihdutettiin kuiviin rotaatiohaihduttimessa 35 °C:ssa ja 25 mbaarissa ja kuivattiin noin 30 minuuttia suurtyhjössä.

Saatiin 27,14 g tuotetta, pitoisuus (HPLC): 78,8 %, vastaten 87,8 %:n saantoa käytetystä reagenssista laskien.

15 **(b) Kloorinitrobentseeniamidietikkahappoetyylieste-
 rin valmistus**

26,73 g vaiheen 1 raakatuotetta liuotettiin 135 ml:aan etanolia huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen kun oli lisätty 1,0 g Pt/C:tä autoklaavi huuhdeltiin H₂:lla ja
 20 sitten siihen puristettiin H₂:ä 5 baarin paineeseen ja sekoitettiin 7,5 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos suodatettiin ja suodatinjäännös pestiin 25 ml:lla etanolia. Siten saatua suodatinliuosta käsiteltiin suoraan edelleen (kolmas vaihe).

25 **(c) Kloorioksi-indolin valmistus**

Toisen vaiheen suodatinliuokseen lisättiin 1,90 g (10 mmol) tolueeni-4-sulfonihappomonohydraattia. Tämän jälkeen kuumennettiin 30 minuuttia paluujäähdyttäjän alla kiehuaen. 4,5 tunnin aikana tislattiin sitten pois kaik-
 30 kiaan 125 ml etanolia, minkä jälkeen muodostui suspensio. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja suodatettiin. Suodatinjäännös pestiin kaikkiaan 60 ml:lla etanolia (3 x 20 ml:n erillä) ja sen jälkeen kuivattiin 12 tuntia 35 °C:ssa ja 40 mbaarin paineessa.

Tuotteena saatiin 12,07 g ruusunpunaista sinipunervaa kiinteätä ainetta, pitoisuus (HPLC): 94,3 %, vastaten 67,9 %:n saantoa käytetystä kloorinitrobentseenistä (ensimmäinen vaihe) laskien.

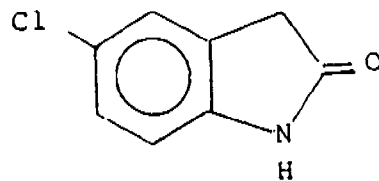
L3

9

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 5-kloorioksi-indolin valmistamiseksi,
jonka kaava on

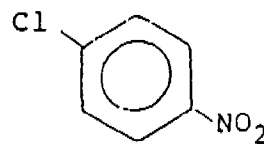
5



(I)

10

t u n n e t t u siitä, että ensimmäisessä vaiheessa kloori-
rinitrobentseeni, jonka kaava on



(II)

15

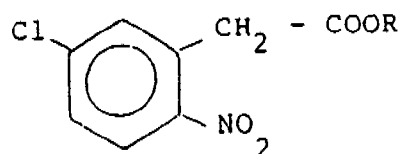
muutetaan kloorietikkahappoalkyyliesterin kanssa, jonka
yleiskaava on

20



25

jossa R merkitsee C₁₋₇-alkyyliiryhmää, haarautunutta tai haa-
rautumatonta, emäksen läsnä ollessa kloorininitrobentseeni-
etikkahappoalkyyliesteriksi, jonka yleiskaava on

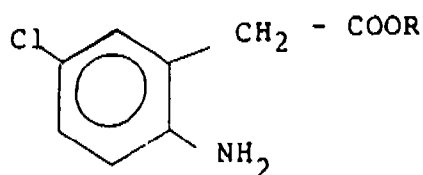


(IV)

30

jossa R:llä on mainittu merkitys, tämä hydrataan toisessa
vaiheessa katalyyttisesti vedyllä vastaavaksi amiiniksi,
jonka yleiskaava on

35



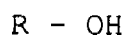
(V)

5

jossa R:llä on mainittu merkitys, ja tämä syklisoidaan sitten kolmannessa vaiheessa hapon läsnä ollessa kaavan I mukaiseksi lopputuotteeksi.

10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että ensimmäisessä vaiheessa emäksenä käytetään alkaliamia nestemäisessä ammoniakissa.

15 3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että ensimmäisessä vaiheessa alkaliamia käytetään alkoholin läsnä ollessa, jonka yleiskaava on



(VI)

jossa R:llä on mainittu merkitys.

20 4. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että ensimmäisessä vaiheessa alkoholina käytetään tertiaarista butanolia ja alkaliamidina natriumamia.

25 5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että ensimmäisessä vaiheessa reaktio suoritetaan lämpötilan ollessa $-30 - -40^{\circ}\text{C}$.

30 6. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että toisessa vaiheessa hydrauskatalyyttinä käytetään hiilellä olevaa platinaa.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että toisessa vaiheessa hydraus suoritetaan 5 - 10 baarin paineessa ja lämpötilan ollessa $0 - 55^{\circ}\text{C}$.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kolmannessa vaiheessa happona käytetään tolueeni-4-sulfonihappoa, metaanisulfonihappoa tai niiden hydraatteja.

5 9. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kolmannessa vaiheessa syklisointi suoritetaan lämpötilan ollessa 50 °C - kiehumislämpötila.

10 10. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan eristämättä kaavan V mukaista amiinia.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI P 77849 (CO7 D 209/34) ja P 81796 (CO7 D 405/06)

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US P 4 160 032 (A61K31/40) ja P 3 882 236 (A61K31/40)

EP -A- 266 033 (CO₂ D 209/30)

WO

Muita julkaisuja: ~ Andra publikationer:

J. Org. Chem. 51(1986):10, s. 1704-1712

1. 2. 1999

TVK

Allekirjoitus