

Bejelentő: Sanofi-Synthelabo, Párizs, Franciaország/

2002/7

A1

Bejelentés címe: ~~Kémiai eljárás~~
 Eljárás^{eq}/spino-[ciklohexán-1,3'-^[3'H]vinolin]-2'-on-származé-
 zel előállítására

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A jelen találmány eljárás az (I) képletű vegyület és sói előállítására a (II) és a (III) képletű vegyület reagáltatásával, oly módon, hogy a (II) és a (III) képletű vegyületeket vízzel nem elegyedő szerves oldószerben fázistranszfer katalizátor jelenlétében oldják, majd a.) bázis vizes oldatával vagy b.) a bázis szilárd formájával közvetlenül reagáltatják, és a keletkezett (I) képletű vegyületet kívánt esetben sójává alakítják.

Fellevező képlet: $(I), (II), (III)$

A.

P02 02 193

27974 A1

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2002/7

~~Kémiai eljárás~~
Eljárás egy spiro[ciklohexán-1,3'-[3H]indolin]-2-on
származék előállítására

Bejelentő: Sanofi-Synthelabo, Párizs

Képviselő: CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest

CSIKÓS Éva	10 %
DR. GÖNCZI Csaba	20 %
HAJDÚ Félix	8 %
DR. HERMECZ István	9 %
DR. HÉJA Gergely	9 %
DR. HÉJA Gergelyné	5 %
MAJLÁTH Csilla	5 %
NAGY Lajos	10 %
SÁNTÁNÉ CSUTOR Andrea	8 %
SZOMOR Tiborné	8 %
SZVOBODA Györgyné	8 %

Elsőbbség: 2001 július 31. P0103122

Bejelentés napja: 2002. július

Találmányunk tárgya új eljárás az I képletű N-(1,1-dimetiletil)-4-[[5'-etoxi-4-*cis*-[2-(4-morfolino)-etoxi]-2'-oxospiro[ciklohexán-1,3'-[3*H*]indol]-1'(2'*H*)-yl]-szulfonil]-3-metoxi-benzamid (SR 121463) és sói előállítására, mely vegyület vazopresszin V₂ antagonistá hatású.

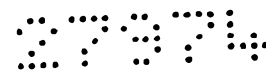
A WO 97/15556 publikációs számú PCT bejelentés szerint az (I) képletű vegyület előállítására a (II) képletű spiro/*cis*-4-(beta-morfolino-etiloxi)-ciklohexán-1,3'-(5'-etoxi)-[3*H*]indol-2'[1'*H*]-ont (III) képletű 2-metoxi-4-(N-*t*-butilamino-karbonil)-benzolszulfokloriddal reagáltatják kálium-*t*-butilát alkalmazásával tetrahidrofuránban.

Az eljárás a felhasznált oldószer (tetrahidrofurán) és az alkalmazott hőmérséklet (-60 °C -40 °C között) miatt üzemi körülmények között csak nehezen valósítható meg, a termelés gyenge, a termék szennyezett, tisztítása többszöri átkristályosítást igényel.

Gyakorlatilag ezt a módszert ismerteti Venkatesan et. al. (*J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3653-3661, a 3661. oldalon) közleménye is.

A WO-01/05791 publikációs számú PCT bejelentés szerint a szulfonilezést vízmentes közegben dimetil-szulfoxidban hajtjuk végre szobahőmérsékleten kitűnő termeléssel.

Ez nagy technológiai előrelépést jelentett a korábbiakhoz képest, mivel a termék jó minősége lehetővé tette minden további tisztítási művelet elhagyását vö. WO97/15556, 39. oldal, Preparation 11 illetve *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3653-3661, a 3661. oldal, kísérleti rész.



Miután a dimetil-szulfoxid alkalmazása nem előnyös ipari méretekben, célul tűztük ki egy ezt az oldószert kiküszöbölő eljárás kidolgozását.

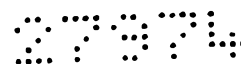
Meglepő módon azt találtuk, hogy a nagy pK értékkel rendelkező, tehát csak igen gyengén savas, inkább amfoter jellegű (II) képletű spiro/cis-4-(beta-morfolino-etiloxi)-ciklohexán-1,3`-(5`-etoxi)-[3H]indol-2`[1`H]-on savamid nitrogén atomját kétfázisú rendszerben megfelelően megválasztott fázistranszfer katalizátor jelenlétében szulfonilezni lehet a (III) képletű vegyülettel bázis jelenlétében. Ez a felismerés teszi lehetővé a hidrolízisre hajlamos (I) képletű vegyület jelen találmány szerinti előállítását.

Az indol N-acilezését fázistranszfer katalizátor jelenlétében leírták az irodalomban (Synth. 1979 p 136 V. O. Illi et al és Synth. 1994 p 411 (A.S. Bourlot et al).

A jóval gyengébb nukleofilitású indolin-on típusú vegyületek N-acilezése nagy körütekintést igényel, a fenti két irodalom ezekre útmutatót nem ad a szakember számára.

A fentiek miatt alakultak ki a WO-97/15556 sz. és a WO01/05791 sz. bejelentésben, illetve a fenti J. Org. Chem. cikkben leírt speciális eljárások.

Találmányunk szerint úgy járunk el, hogy a (II) és a (III) képletű vegyületeket vízzel nem elegyedő szerves oldószerben fázistranszfer katalizátor jelenlétében oldjuk, majd a.) bázis vizes oldatával vagy b.) a szilárd bázissal közvetlenül reagáltatjuk, és a keletkezett (I) képletű vegyületet kívánt esetben sójává alakítjuk.



Szerves oldószerként elsősorban halogénezett szénhidrogéneket alkalmazhatunk, előnyös oldószerek a diklórmétán, diklóretán, triklóretilén és a kloroform, legelőnyösebb a diklórmétán alkalmazása.

Fázistranszfer katalizátorként elsősorban kvaterner nitrogénatomot tartalmazó vegyületeket, előnyösen benzil-trietil-ammónium-kloridot, tetrabutil-ammónium-hidrogénszulfátot, cetilpyridínium-bromidot, tetrametil-ammónium-kloridot, tetrametil-ammónium-fluoridot alkalmazhatunk, de más típusú fázistranszfer katalizátorok, például koronaéterek is használhatók eljárásunkban.

Az a. eljárás változat szerint bázis vizes oldataként legelőnyösebben a vizes nátrium-hidroxid oldatot vagy kálium-hidroxid oldatot használhatunk a (II) képletű vegyületre számított 1-5 ekvivalens mennyiségben, 10% - 50%-os oldatban, előnyösen 4 ekvivalens mennyiségben 30%-os oldatban. A b.) eljárás változat szerint bázisként a nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot közvetlenül szilárd formában, előnyösen pelletizálva alkalmazzuk.

A reakciót 5 – 40 °C-on, előnyösen 20 – 30 °C-on végezzük. A reakcióelegy keverése előnyös, 100-800 fordulat/perc, legelőnyösebben 300 fordulat/perc fordulatszámú keverést végzünk a reakció kivitelezésekor.

A (III) képletű vegyületből 0% - 20% felesleget alkalmazunk.

A találmányunk szerinti a.) eljárás természetéből adódóan nem kíván vízmentes oldószereket és nehezen biztosítható „száraz” ipari berendezést. Sem az a.) sem a b. eljárás változat nem igényel alkoholát vagy fémhidrid jellegű bázist. A reakció végén adott esetben a fázisok elválasztása után az alkalmazott szerves oldószert egyszerűen regenerálni lehet. Így a találmány szerinti eljárásokkal iparilag is igen egyszerűen



kivitelezhető környezetkímélő eljárásokat sikerült kidolgoznunk, melyek mindazokkal az előnyökkel rendelkeznek, melyekkel az ismert szulfoxidos eljárás, de kiküszöbölik a dimetil-szulfoxid alkalmazását, és így a kitűzött feladat megoldását jelentik.

Eljárásunk további részleteit a példákban mutatjuk be anélkül, hogy oltalmi igényünket az ezekben leírtakra korlátoznánk.

Példák

1. példa

37.47 g spiro[*cis*-4-(β -morfolinoetiloxi)ciklohexán-1,3'-(5'-etoxi)-[3*H*]indol]-2'[1'*H*]-ont 200 cm³ diklórmétánban oldunk és 4-(*N-tert*-butilaminokarbonil)-2-metoxibenzolszulfonil kloridot adunk hozzá 20°C-on. Az oldathoz 2 g benzil-trietil-ammóniumkloridot adunk.

12 g kálium-hidroxidot 40 cm³ desztillált vízben oldunk és a diklórmétános oldathoz adjuk. A reakcióelegyet 25-30°C között keverjük (fordulatszám 500 1/perc). A reakció végpontját vékonyréteg kromatográfiásan ellenőrizzük. A reakció 2-2.5 órát vesz igénybe. Ezután a vizes fázist elválasztjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk. A diklórmétánt ledesztilláljuk, a fehér kristályos maradékot, mely az (I) képletű vegyület, alkoholban felfuszpendáljuk, és 11.4 g 85%-os foszforsavat adunk hozzá 75°C-on. Az oldatot derítjük, szűrjük, állásra kivált kristályokat szűrjük, alkohollal fedjük, szárítjuk, 63.8 g *cis-N*-(1,1-dimetiletel)-4-[[5'-etoxi-4-[2-(4-



morfolinil)etoxi]-2'-oxospiro[ciklohexán-1,3'-[3H]indol]-1'(2'H)-il]szulfonil]-3-metoxibenzamid-foszfát-monohidrátot nyerünk. O.p.: 164°C.

A termék tisztasága 99.5% (HPLC), minden tisztítás nélkül gyógyszer készítés céljára felhasználható, a fázistranszfer katalizátor nem szennyezi a terméket.

2-6. példák

Mindenben az 1. példa szerint járunk el, de a táblázatban feltüntetett mennyiségű bázist és katalizátort használunk fel.

Példa-szám	Vizes KOH mennyisége	Katalizátor	Katalizátor mennyisége	Reakció -idő	Termelés (I képletű bázis)	HPLC-s tisztaság (%)
2.	1.8 eq. 23%-os	Benzil-trietil-ammónium klorid	10 %	2 óra	88 %	96.50
3.	1.8 eq. 10%-os	Tetrabutil-ammónium hidrogénszulfát	10 %	5 óra	52 %	99.28
4.	1.8 eq. 10%-os	Cetilpyridínium bromid	10 %	5 óra	71 %	98.80
5.	1.8 eq. 10%-os	Tetrametil-ammónium klorid	10%	5 óra	68 %	97.50
6.	1.8 eq. 10%-os	Tetrametil-ammónium fluorid	10 %	5 óra	61 %	96.00

7. példa

28.08 g (0.075 mol) spiro[*cis*-4-(β-morfolinoetiloxi)ciklohexán-1,3'-(5'-etoxi)-[3H]indol]-2'[1'H]-ont és 27.52 g (0.09 mol) 4-(*N*-*tert*-butilaminokarbonil)-2-

metoxibenzolszulfonil kloridot és 1.71 g benzil-trietil-ammóniumkloridot oldunk 150 cm³ diklórmétánban.

5.46 g (0.136 mol) nátrium-hidroxidot 8.2 cm³ desztillált vízben oldunk és 5°C-on a diklórmétános oldathoz adjuk. A kétfázisú rendszer hőmérsékletét 5-15°C-on tartjuk 1.5 órán át. Ezután az elegyet reflux hőmérsékletre melegítjük és azon tartjuk 2 órán át. Az elegy hőmérsékletét visszahűtjük 30°C-ra, 100 cm³ diklórmétánnal és 120 cm³ csapvízzel higítjuk. Rövid idő elteltével a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist 2x100 ml vízzel mossuk. A diklórmétánt ledesztilláljuk, a fehér kristályos maradékhoz 100 cm³ 96 %-os etanolt adunk, majd a desztillációt folytatjuk 2 órán át 20°C-on kevertetjük, szűrjük és 2x40 ml etanolban szuszpendáljuk, majd szárítjuk. 42.6 g (88,2%) *cis-N*-(1,1-dimetiletil)-4-[[5'-etoxi-4-[2-(4-morfolinil)etoxi]-2'-oxospiro[ciklohexán-1,3'-[3*H*]indol]-1'(2'*H*)-il]szulfonil]-3-metoxibenzamidot kapunk. O.p.: 217-218°C.

8. példa

37,45 g (0.1 mol) spiro[*cis*-4-(β-morfolinoetiloxi)ciklohexán-1,3'-(5'-etoxi)-[3*H*]indol]-2'[1'*H*]-ont, 40,7 g (0.133 mol) 4-(*N-tert*-butilaminokarbonil)-2-metoxibenzolszulfonil kloridot és 2,3 g benzil-trietil-ammóniumkloridot oldunk 200 cm³ diklórmétánban 25°C-on (fordulatszám 150-200 l/perc). 7,27 g (0.18 mol) nátrium-hidroxid pelletet adunk egyszerre az elegyhez és a hőmérsékletét 30-35°C-on tartjuk. A szervetlen sót leszűrjük, 2x20 cm³ diklórmétánnal mossuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradék szilárd fázisra 100 cm³ etanolt öntünk és atmoszférikus nyomáson desztilláljuk. A diklórmétánt eltávolítjuk. A maradék sűrű fehér szuszpenzióhoz 100 cm³ vizet adunk és szobahőmérsékleten 1-1,5 órán át

kevertetjük. Szűrjük, 3x50 cm³ vízzel mossuk és szárítjuk. 57-61 g *cis-N*-(1,1-dimetiletil)-4-[[5'-etoxi-4-[2-(4-morfolinil)etoxi]-2'-oxospiro[ciklohexán-1,3'-[3*H*]indol]-1'(2'*H*)-il]szulfonil]-3-metoxibenzamidot kapunk. O.p.: 216-218°C. A termék tisztasága 98.5-99 % (HPLC).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) képletű vegyület és sói előállítására a (II) és a (III) képletű vegyület reagáltatásával, azzal jellemezve, hogy a (II) és a (III) képletű vegyületeket vízzel nem elegyedő szerves oldószerben fázistranszfer katalizátor jelenlétében oldjuk, majd a.) bázis vizes oldatával vagy b.) a bázis szilárd formájával közvetlenül reagáltatjuk, és a keletkezett (I) képletű vegyületet kívánt esetben sójává alakítjuk.
2. Eljárás az (I) képletű vegyület és sói előállítására a (II) és a (III) képletű vegyület reagáltatásával, azzal jellemezve, hogy a (II) és a (III) képletű vegyületeket vízzel nem elegyedő szerves oldószerben fázistranszfer katalizátor jelenlétében oldjuk, majd bázis vizes oldatával reagáltatjuk, és a keletkezett (I) képletű vegyületet kívánt esetben sójává alakítjuk. (elsőbbség: 2001. július 31.)
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy szerves oldószerként halogénezett szénhidrogéneket, előnyösen diklórmétánt, diklóretánt, triklóretilént vagy kloroformot alkalmazunk.
4. Az 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy szerves oldószerként halogénezett szénhidrogéneket, előnyösen diklórmétánt, diklóretánt, triklóretilént vagy kloroformot alkalmazunk. (elsőbbség: 2001. július 31.)
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy kvaterner nitrogénatomot tartalmazó fázistranszfer katalizátort, előnyösen benzil-trietil-ammónium-

- kloridot, tetrabutil-ammónium-hidrogénszulfátot, cetilpyridínium-bromidot, tetrametil-ammónium-kloridot, tetrametil-ammónium-fluoridot alkalmazunk.
6. Az 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy kvaterner nitrogénatomot tartalmazó fázistranszfer katalizátort, előnyösen benzil-trietil-ammónium-kloridot, tetrabutil-ammónium-hidrogénszulfátot, cetilpyridínium-bromidot, tetrametil-ammónium-kloridot, tetrametil-ammónium-fluoridot alkalmazunk. (elsőbbség: 2001. július 31.)
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy bázisként nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot használunk.
8. Az 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy bázis vizes oldataként vizes nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid oldatot használunk. (elsőbbség: 2001. július 31.)
9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót $5^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ között hajtjuk végre.
10. Az 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót $10^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$ között, előnyösen $20 - 30^{\circ}\text{C}$ között hajtjuk végre. (elsőbbség: 2001. július 31.)
11. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót 100 fordulat/perc – 800 fordulat/perc keverés mellett hajtjuk végre.
12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót 200 fordulat/perc – 800 fordulat/perc, előnyösen 300 fordulat/perc fordulatszámú keverés mellett hajtjuk végre. (elsőbbség: 2001. július 31.)

+ 1 lap rajz

MK/Vné

Bejelentő helyett a Meghatalmazott

sanofi-synthelabo

78. CHINOIN
CHINOIN Rt.
a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja

Ch. ...

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

78. **h** CHINOIN

CHINOIN Rt.

Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja

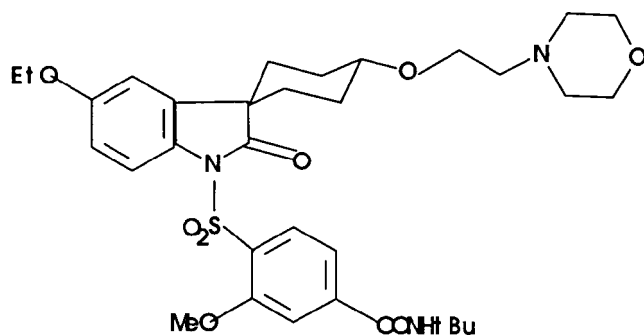
、2002/7

1/1

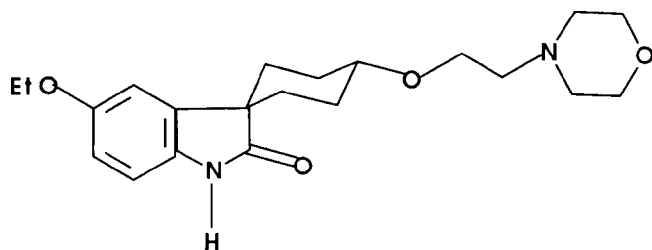
Kémiai eljárás

~~Bejelentő: Sanofi-Synthelabo, Párizs~~

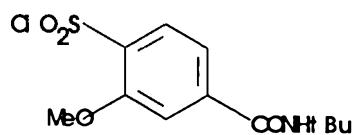
~~Képviselő: CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest/~~



(1)



(11)


$$(\quad)$$