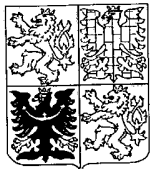


PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 23.05.2000

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 24.05.1999

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1999/135578

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 17.01.2001
(Věstník č. 1/2001)

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 1905

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 295/08

C 07 D 317/26

(71) Přihlašovatel:

PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:

Chiu Charles Kwok-Fung, Groton, CT, US;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy cis-1-{2-[4-(6-methoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)fenoxy]ethyl}pyrrolidinu

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká zlepšeného postupu přípravy cis-1-{2-[4-(6-methoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)fenoxy]ethyl}pyrrolidinu, který je meziproduktem pro přípravu (-)cis-6-fenyl-5-[4-]2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu, který je užitečný pro léčbu osteoporózy.

CZ 2000 - 1905 A3

Způsob přípravy cis-1-{2-[4-(6-methoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)fenoxy]ethyl}pyrrolidinu

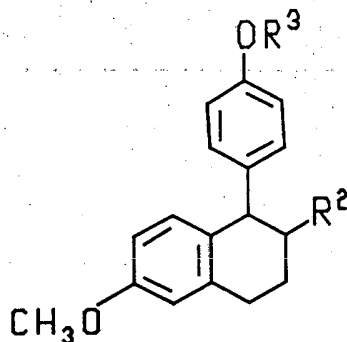
Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká zlepšeného postupu přípravy cis-1-{2-[4-(6-methoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)fenoxy]ethyl}pyrrolidinu, který je meziproduktem pro přípravu (-)cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu, který je užitečný pro léčbu osteoporózy.

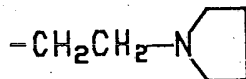
Dosavadní stav techniky

Příprava (-)cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu je popsána v US patentu 5 552 241, který je zde uváděn jako odkaz. Tato sloučenina je agonistem estrogenu a je užitečná pro léčbu stavů vyvolaných nedostatkem estrogenu. US patent 5 552 241 také popisuje syntézu cis-1-{2-[4-(6-methoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)fenoxy]ethyl}pyrrolidinu hydrogenací nafoxidinu.

Lednicer a kol., *J. Med. Chem.*, 12, 881 (1969) popisují antagonisty estrogenu obecného vzorce

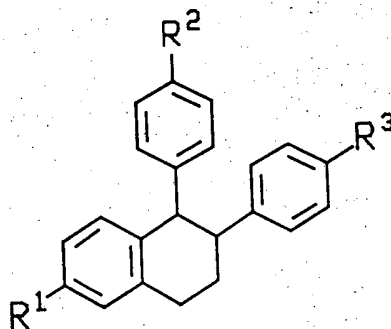


kde R^2 představuje fenylskupinu nebo cyklopentylskupinu a R^3 představuje atom vodíku, skupinu vzorce



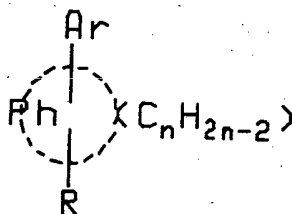
nebo $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$.

Bencze a kol., *J. Med. Chem.*, 10, 138 (1967)
připravili řadu tetrahydronaftalenů se záměrem oddělit
estrogenní, antifertilitovou a hypocholesterolemickou
účinnost. Tyto sloučeniny odpovídají obecnému vzorci



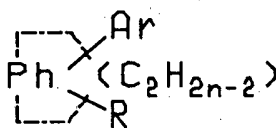
kde R^1 představuje atom vodíku nebo methoxyskupinu; R^2 představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, skupinu vzorce $\text{OPO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, OCH_2COOH nebo $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$.

V US patentu č. 3 234 090 jsou popsány sloučeniny, které vykazují estrogenní a antifungální vlastnosti, které odpovídají obecnému vzorci



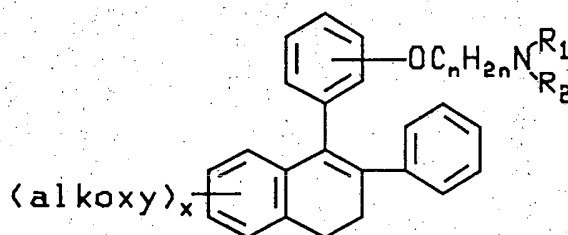
kde Ph představuje 1,2-fenylenový zbytek, Ar představuje monocyklickou karbocyklickou arylskupinu, která je substituována terciární amino-nižší alkoxy skupinou, v níž je terciární aminoskupina oddělena od oxyskupiny alespoň dvěma atomy uhlíku; R představuje atom vodíku, alifatický zbytek, karbocyklický arylový zbytek, karbocyklický aralifatický zbytek, heterocyklický arylový zbytek nebo heterocyklický aralifatický zbytek; skupina obecného vzorce $-(C_nH_{2n-2})-$ představuje nerozvětvený alkylenový zbytek se 3 až 5 atomy uhlíku, nesoucí skupiny Ar a R; jejich soli, N-oxidy, soli jejich N-oxidů a kvartérní amoniové sloučeniny, jakož i způsob přípravy těchto sloučenin.

V US patentu č. 3 277 106 jsou popsány bázecké ethery, které vykazují estrogení, hypocholesterolemické a antifertilní účinky, které odpovídají obecnému vzorci



kde Ph představuje 1,2-fenylenový zbytek, Ar představuje monocyklický arylový zbytek, který je substituován alespoň jednou amino-nižší alkyloxyskupinou, v níž je atom dusíku oddělen od atomu kyslíku alespoň dvěma atomy uhlíku; R představuje arylový zbytek a zbytek vzorce $-(C_nH_{2n-2})-$ představuje nižší alkylenskupinu, která spolu se zbytkem Ph tvoří šesti nebo sedmičlenný kruh, jehož dva kruhové atomy uhlíku nesou skupiny Ar a R, jejich soli, N-oxidy, soli jejich N-oxidů a kvartérní amoniové sloučeniny.

Lednicer a kol. v *J. Med. Chem.* 10, 78 (1967) a v US patentu 3 274 213 popisují sloučeniny vzorce



kde R_1 a R_2 každý nezávisle představuje vždy nižší alkylskupinu nebo dohromady tvoří spolu s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny pěti- až sedmičlenný nasycený heterocyklický zbytek.

Odkazy

1. Kanapure, S. P.; Das, K. G.; Bhawal, B. M. *Synth. Comm.* 1984, 14, 1205-1211.
2. Lexa, D.; Saveant, J. M.; Zickler, J. J. *Amer. Chem. Soc.* 1977, 99, 2786-2790.
3. Chan, T. H.; Brook, M. A.; Chaly, T. *Synthesis* 1983, 203-205.
4. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tet. Lett.* 1986, 27, 279-282.
5. McMurry, J. E.; Kees, K. L. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2655-2656.

Podstata vynálezu

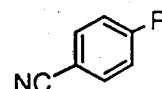
Předkládaný vynález poskytuje sloučeniny, které jsou užitečné pro přípravu (-)cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu. Tyto sloučeniny zahrnují: 3-(2-brom-5-methoxyfenyl)-1-fenylpropan-1-on; 2-[2-(2-brom-5-methoxyfenyl)ethyl]-2-fenyl[1,3]dioxolan; 3-[2-(4-benzyloxybenzoyl)-5-methoxyfenyl]-1-fenylpropan-1-on; a 4-(4-benzyloxyfenyl)-7-methoxy-3-fenyl-1,2-dihydro-naftalen; a (4-benzyloxyfenyl)-{4-methoxy-2-[2-(2-fenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)ethyl]fenyl}methanon.

Předkládaný vynález se také týká způsobu přípravy

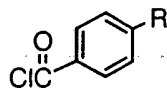
cis-1-{4-[6-(methoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)-fenoxy]ethyl}pyrrolidinu, který zahrnuje následující stupně:

- 1) 2-Brom-5-methoxytoluen se bromuje za poskytnutí 1-brom-2-brommethyl-4-methoxybenzenu;
- 2) Produkt ze stupně 1 se použije k alkylaci ethylesteru benzoylacétátu a poté následuje dekarboxylace za poskytnutí 3-(2-brom-5-methoxyfenyl)-1-fenylpropan-1-onu;
- 3) Produkt ze stupně 2 reaguje s ethylenglykolem za vzniku 2-[2-(2-brom-5-methoxyfenyl)ethyl]-2-fenyl)ethyl]-2-fenyl-[1,3]dioxolanu;
- 4) Produkt ze stupně č. 3 se zpracuje k výměně kovu za halogen n-butyllithiem a reaguje s 4-benzyloxybenzonitrilem za vzniku 2-[2-(2-(4-benzyloxybenzoyl)-5-methoxyfenyl)ethyl]-2-[1,3]-dioxolanu, který se podrobí kyselé hydrolýze 1,3 dioxolanu za vzniku 3-[2-(4-benzyloxybenzoyl)-5-methoxyfenyl]-1-fenylpropan-1-onu;
- 5) Produkt ze stupně 4 se zpracuje chloridem titanitým a systémem zinek-měď za vzniku 4-(4-benzyloxyfenyl)-7-methoxy-3-fenyl-1,2-dihydronaftalenu;
- 6) Produkt ze stupně 5 se hydrogenuje a zpracuje se trifenylfosfinem, DEAD a 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinem za vzniku 1-{2-[4-(6-methoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)ethyl]pyrrolidinu.

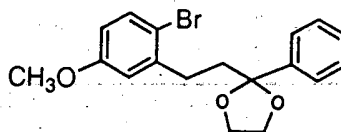
Předkládaný vynález také poskytuje způsob reakce



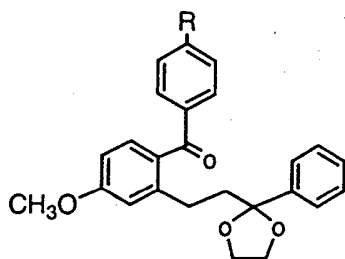
nebo



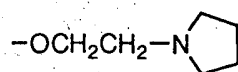
s



za vzniku

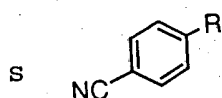


kde R je chráněný fenol nebo skupina

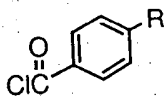


který zahrnuje reakci

2-[2-(2-brom-5-methoxyfenyl)ethyl]-2-fenyl-[1,3]dioxolanu s butyllithiem a následnou reakci



nebo



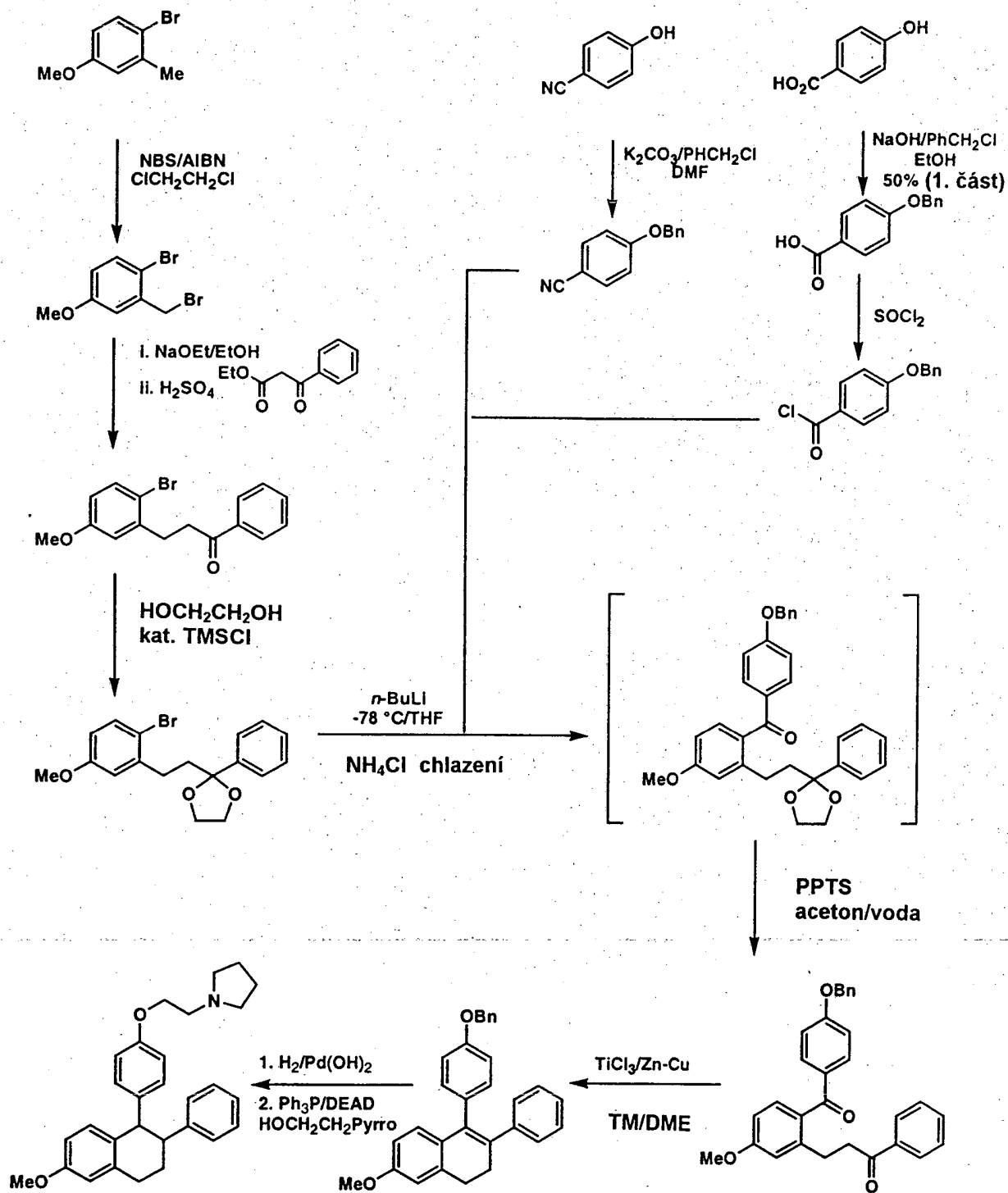
Předkládaný vynález poskytuje nový způsob syntézy cis-1-{2-[4-(6-methoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)-fenoxy]ethyl}pyrrolidinu jak je uvedeno dále.

Zkratky použité v tomto popisu jsou definovány následovně:

NBS	N-bromsukcinimid
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril
TMSCl	Trimethylchlorsilan
THF	Tetrahydrofuran
PPTS	Pyridin p-toluensulfonát
DEAD	Diethylazodikarboxylát
DME	Dimethoxyethan

Výraz "chráněný fenol" zahrnuje benzyloxylové skupiny případně substituované alkoxy skupinou, nitro nebo halogenem a jiné přijatelné skupiny chránící alkohol.

Syntéza cis-1-{2-[4-(6-methoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl) fenoxi] ethyl}pyrrolidinu



Syntéza začíná bromací¹ 2-brom-5-methoxytoluenu za vzniku benzylbromidu 1-brom-2-brommethyl-4-methoxybenzen. Alkylací ethylbenzoylacétátu² s benzylbromidem následovanou dekarboxylací se získá keton 3-(2-brom-5-methoxyfenyl)-1-fenylpropan-1-on, který je chráněn³ jako ketal 2-[2-brom-5-methoxyfenyl)-2-fenyl-[1,3]dioxolan. Výměna halogenu za kov u ketalu 2-[2-brom-5-methoxyfenyl)-2-fenyl[1,3]dioxolanu poskytuje aryllithiovou sloučeninu, která se snadno aduje buď na 4-benzyloxybenzoát nebo 4-benzoxybenzonitril⁴, který působením kyseliny poskytuje diketon 3-[2-(4-benzyloxybenzoyl)-5-methoxyfenyl]-1-fenylpropan-1-on. Diketon se podrobí titanem zprostředkované McMurryho kopulaci⁵ a získá se alken 4-(4-benzyloxyfenyl)-7-methoxy-3-fenyl-1,2-dihydronaftalen, který se vyznačuje uhlíkatou kostrou cis-1-{2-[4-(6-methoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)fenoxy]ethyl}-pyrrolidinu se všemi funkčními skupinami na místě. Palladiem katalyzovanou hydrogenací se dosáhne redukce dvojné vazby a deprotektce benzyletheru v jednom stupni. Zavedení N-ethylpyrrolidinového postranního řetězce se dosáhne při Mitsunobuových podmínkách a získá se 1-{2-[4-(6-methoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)fenoxy]ethyl}pyrrolidin, který je klíčovým prekurzorem k cis-1-{2-[4-(6-methoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)fenoxy]ethyl}pyrrolidinu. Tato sloučenina se převede na cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol s HBr jak je popsáno v US patentu 5 552 241.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1-Brom-2-brommethyl-4-methoxybenzen

Odkaz: Synthetic Communications, 1984, 1205-1211

K roztoku 2-brommethoxytoluenu (50 g, 0,25 mol) v dichlorethanu (375 ml) se přidá N-bromsukcinimid (48,8 g,

0,275 mmol) a AIBN (1,36 g) a rakční směs se zahřívá při zpětném toku 4 hodiny. Ochlazený roztok se filtruje a rozpouštědlo se odpaří a získá se hmotnostně 44,8 g surového 1-brom-2-brommethyl-4-methoxybenzenu (64% výtěžek). Tato sloučenina se použije v dalším stupni bez čištění.

Příklad 2

3-(2-Brom-5-methoxyfenyl)-1-fenylpropan-1-on

Odkaz: JACS, 1977, 2786

K roztoku ethoxidu sodného (5,72 g, 84 mmol) v 50 ml bezvodého ethanolu se přidá za míchání 14,8 g (77 mmol) ethylbenzoylacétátu. Reakční směs se jemně zahřeje při zpětném toku a v průběhu 20 minut se přidá 19,6 g (70 mmol) 1-brom-2-brommethyl-4-methoxybenzenu v 20 ml ethanolu. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny. Reakční směs se ochladí, filtruje a koncentruje. Koncentrovaná směs se podrobí kyselé hydrolýze a dekarboxylaci zahříváním při zpětném toku přes noc v roztoku obsahujícím 40 ml ledové kyseliny octové, 5 ml koncentrované kyseliny sírové a 10 ml vody. Reakční směs se potom neutralizuje 10% NaOH a extrahuje se methylenchloridem. Extrakty se koncentrují a získá se hmotnostně 19,43 g surového 3-(2-brom-5-methoxyfenyl)-1-fenylpropan-1-onu (výtěžek 87 %). Tato sloučenina se použije v dalším stupni bez čištění.

Příklad 3

2-[2-(2-Brom-5-methoxyfenyl)ethyl]-2-fenyl-[1,3]dioxolan

Odkaz: Synthesis, 1983, 203

K roztoku surového 3-(2-brom-5-methoxyfenyl)-1-fenylpropan-1-onu (19,43 g, 61 mmol) v suchém ethylenglykolu (300 ml) se pod atmosférou N_2 přidá chlortrimethylsilan (31 ml, 0,25 mol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1

hodinu. Potom se přidá 5% vodný NaHCO_3 (300 ml). Směs se extrahuje diisopropyletherem a extrakty se promyjí solankou. Spojené etherové frakce se suší s Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a získá se hmotnostně 21,52 g surového 2-[2-(2-brom-5-methoxyfenyl)ethyl]-2-fenyl-[1,3]-dioxolanu (výtěžek 97 %).

Příklad 4

4-Benzyloxybenzonitril

Odkaz: Tetrahedron Lett. 1986, 279-282

K roztoku 4-kyanofenolu (25 g, 0,21 mol) a K_2CO_3 (138 g, 1 mol) v DMF (300 ml) se přidá v jedné dávce benzylochlorid (27,91 g, 0,22 mol). Vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Suspenze se filtruje a vlije se do ledové vody. Vzniklá pevná látka se sebere filtrací a získá se hmotnostně 43,5 g produktu (výtěžek 99 %).

Příklad 5

3-[2-(4-Benzyloxybenzoyl)-5-methoxyfenyl]-1-fenylpropan-1-on

Roztok 2-[2-(2-brom-5-methoxyfenyl)ethyl]-2-fenyl-[1,3]dioxolanu (0,9 g, 2,5 mmol) v 10 ml suchého THF se ochladí na -78°C a po kapkách se přidá n-BuLi (2,5 M v hexanu, 1 ml). Roztok se míchá při -78°C po dobu 2 hodin a přidá se 4-benzyloxybenzonitril (0,575 g, 2,75 mmol) ve 2 ml THF. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a zahřívá se při zpětném toku přes noc. Roztok se potom ochladí nasyceným NH_4Cl a rozpouštědlo se odpaří. Roztok zbytku v 20 ml vlhkého acetonu, 5 ml H_2O obsahující PPTS (188 mg, 0,75 mmol) se zahřívá při zpětném toku přes noc. Regulárním zpracováním a čištěním na koloně se získá 0,8 g 3-[2-(4-benzyloxybenzoyl)-5-methoxyfenyl]-1-fenylpropan-1-onu.

Příklad 6

4-(4-Benzyloxyfenyl)-7-methoxy-3-fenyl-1,2-dihydronaftalen

Odkaz: JOC, 1977, 2656

TiCl₃ (2,062 g, 13 mmol) a soustava Zn-Cu (2,02 g, 30,8 mmol) se umístí pod N₂ do 200 ml baňky s kulatým dnem. Přidá se bezvodý dimethoxyethan (40 ml) a směs se zahřívá při zpětném toku 1 hodinu.

Poznámka: Soustava Zn-Cu se připraví přidáním zinkového prášku (9,8 g, 150 mmol) do 40 ml odkysličené vody, propláchnutím kaše s plynným N₂ po dobu 15 minut a potom přidáním CuSO₄ (0,75 g, 4,7 mmol). Tmavá kaše se filtruje pod N₂, promyje se odkysličenou vodou, acetonem, etherem a uchová se pod N₂.

3-[2-(4-Benzyloxybenzoyl)-5-methoxyfenyl-1-fenylpropan-1-on (540 mg, 1,2 mmol) v 80 ml DME se přidá k refluxující kaši a vzniklá směs se zahřívá při zpětném toku 15 minut. Suspenze se filtruje a rozpouštědlo se odpaří a získá se hmotnostně 0,45 g 4-(4-benzyloxyfenyl)-7-methoxy-3-fenyl-1,2-dihydro-naftalen (výtěžek 90 %, struktura potvrzena rentgenovými paprsky).

Příklad 7

1-{2-[4-(6-Methoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)-ethyl]pyrrolidin

4-(4-Benzyloxyfenyl)-7-methoxy-3-fenyl-1,2-dihydronaftalen (0,45 g, 1,08 mmol) se rozpustí ve směsi EtOH (15 ml) v Paarově nádobě. Přidá se Pd(OH)₂ (0,3 g) ve 2 ml H₂O a směs se protřepe pod H₂ (0,35 MPa) při teplotě místnosti. Roztok se odfiltruje a zpracuje se stejným ekvivalentem trifenylfosfinu, DEAD a 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinu. Normálním zpracováním s získá 1-{2-[4-(6-methoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)ethyl]pyrrolidin.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina vybraná ze skupiny, která zahrnuje 3-(2-brom-5-methoxyfenyl)-1-fenylpropan-1-on; 2-[2-(2-brom-5-methoxyfenyl)ethyl]-2-fenyl[1,3]dioxolan; 3-[2-(4-benzyloxybenzoyl)-5-methoxyfenyl]-1-fenylpropan-1-on; 4-(4-benzyloxyfenyl)-7-methoxy-3-fenyl-1,2-dihydronaftalen; a (4-benzyloxyfenyl)-{4-methoxy-2-[2-(2-fenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)ethyl]-fenyl}methanon.

2. Způsob přípravy cis-1-{4-[6-(methoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)fenoxy]ethyl}pyrrolidinu, která zahrnuje následující stupně:

1) 2-Brom-5-methoxytoluen se bromuje za poskytnutí 1-brom-2-brommethyl-4-methoxybenzenu;

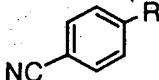
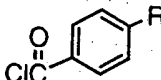
2) Produkt ze stupně 1 se použije k alkylnaci ethylbenzoylacetátu a poté následuje dekarboxylace za poskytnutí 3-(2-brom-5-methoxyfenyl)-1-fenylpropan-1-onu;

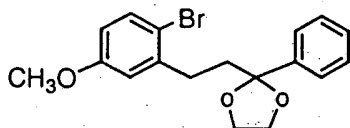
3) Produkt ze stupně 2 reaguje s ethylenglykolem za vzniku 2-[2-(2-brom-5-methoxyfenyl)ethyl]-2-fenyl)ethyl]-2-fenyl-[1,3]dioxolanu;

4) Produkt ze stupně č. 3 se zpracuje n-butyllithiem a reaguje s 4-benzyloxybenzonitrilem za vzniku (4-benzyloxyfenyl)-{4-methoxy-2-[2-(2-fenyl-[1,3]-dioxolan-2-yl)ethyl]fenyl}methanonu, který se podrobí kyselé hydrolyze za vzniku 3-[2-(4-benzyloxybenzoyl)-5-methoxyfenyl]-1-fenylpropan-1-onu;

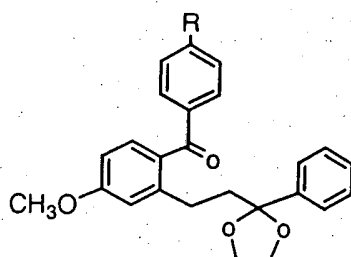
5) Produkt ze stupně 4 se zpracuje chloridem titanitým a systémem zinek-měď za vzniku 4-(4-benzyloxyfenyl)-7-methoxy-3-fenyl-1,2-dihydronaftalenu; a

6) Produkt ze stupně 5 se hydrogenuje a zpracuje se trifenylfosfinem, DEAD a 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinem za vzniku 1-{2-[4-(6-methoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)ethyl]pyrrolidinu.

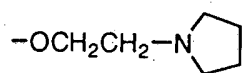
3. Způsob reakce  nebo  s



za vzniku



kde R je chráněný fenol nebo skupina



v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje reakci
2-[2-(2-brom-5-methoxyfenyl)ethyl]-2-fenyl-[1,3]dioxolanu s
butyllithiem následovanou reakcí

