



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 52586

(13) C2

(51) 7 C07D403/06

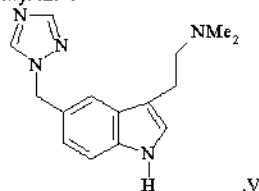
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ N,N-ДИМЕТИЛ-2-[5-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ІЛМЕТИЛ)-1Н-ІНДОЛ-3-ІЛ]-ЕТИЛАМІНУ ТА 2-[5-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ІЛМЕТИЛ)-1Н-ІНДОЛ-3-ІЛ]-ЕТИЛОВИЙ СПИРТ

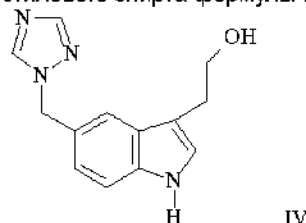
1

2

(21) 96124773
(22) 19 05 1995
(24) 15 01 2003
(86) PCT/US95/05506, 19 05 1995
(31) 248 288
(32) 24 05 1994
(33) US
(46) 15 01 2003, Бюл. № 1, 2003 р
(72) Чен Ченг И, US, Ларсен Роберт Д, US, Верхое-
вен Томас Р, US
(73) МЕРК ЕНД КО, ІНК, US
(56) EP, A, 0548813, 30 06 1993
WO, A, 9402476, 03 02 1994
EP, A, 0497512, 05 08 1992
CHEMICAL ABSTRACTS, vol 116, no 19, 11 May
1992, Columbus, Ohio, US, abstract no 194092
(57) 1 Способ получения N,N-диметил-2-[5-(1,2,4-
триазол-1-илметил)-1Н-индол-3-ил]-этиламина фор-
мулы V



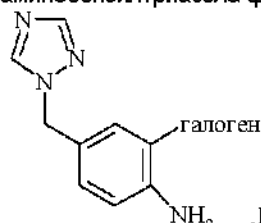
отличающийся тем, что он включает стадию обра-
ботки 2-[5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1Н-индол-3-ил]-
этилового спирта формулы IV



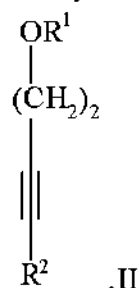
мезилхлоридом при -20°C в сухом тетрагидрофура-
не в течение времени, достаточного для образова-
ния in situ промежуточного мезилата и последующую
стадию обработки промежуточного мезилата 40%-
ным водным диметиламином в течение времени,
достаточного для образования соединения формулы
V

2 Способ по п 1, отличающийся тем, что соединение
формулы IV получают обработкой 3-галоген-4-

аминобензилтриазола формулы I



где галоген представляет собой Br или J с защищен-
ным бутинольным производным формулы II



где R¹ представляет H, SiR₃^a,
R² представляет SiR₃^a,
R₃^a представляет линейный или разветвленный C₁-
C₄ алкил или тетрагидропиранил, причем процесс
осуществляют в ДМФ при 70-120°C в присутствии
ацетата палладия и в присутствии неорганического
соединения, выполняющего функцию акцептора
протона и не взаимодействующего химически с ка-
тализатором, с последующим снятием защитных
групп обработкой слабой кислотой до образования
соединения формулы IV

3 Способ по п 2, отличающийся тем, что указанный
галоген представляет собой J

4 Способ по п 2, отличающийся тем, что указанный
SiR₃^a радикал выбран из триметилсилила, триэтил-
силила, трибутилсилила, триизопропилсилила, ди-
метилтретбутилсилила

5 Способ по п 2, отличающийся тем, что указанная
температура находится в интервале примерно 90-
110°C

6 Способ по п 2, отличающийся тем, что указанный
ацетат палладия присутствует в количестве 0,5-5,0
мол % относительно соединения структуры I

7 Способ по п 2, отличающийся тем, что указанный

(13) C2

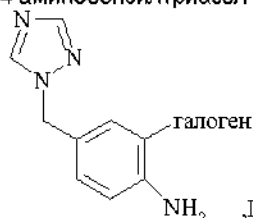
(11) 52586

(19) UA

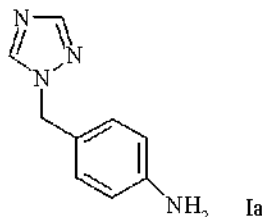
акцептор протонов выбран из карбонатов щелочных металлов группы I и карбонатов щелочноземельных металлов группы II

8 Способ по п 7, отличающийся тем, что указанным акцептором протонов является карбонат натрия

9 Способ по п 2, отличающийся тем, что 3-галоген-4-аминобензилтриазол формулы I



получают взаимодействием 4-аминобензилтриазола формулы Ia



с галогенирующим агентом в смеси с 95%-ным MeOH/H₂O в присутствии карбоната кальция

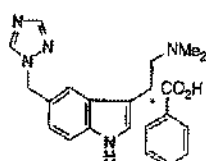
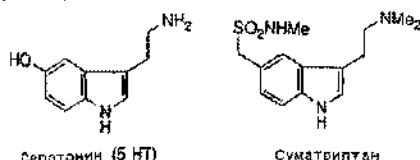
10 Способ по п 9, отличающийся тем, что указанным галогенирующим агентом является моноклорид йода

11 Соединение, представляющее 2-[5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]-этиловый спирт

Настоящее изобретение относится к получению класса 5-гетероциклических замещенных триптаминов, например, 5-(1,2,4-триазол-1-ил) триптаминовых соединений, терапевтически активных как противомигреневые агенты. Изобретение относится к усовершенствованному способу получения этих производных 5-гетероциклического замещенного триптамина, который включает катализируемое палладием связывание и замыкание кольца.

2 Краткое описание литературных данных

Сложные физиологические и патофизиологические процессы нейротрансмиссера серотонина (5-HT) становятся все более понятными¹ (Ссылки, обозначаемые верхними индексами, перечислены в конце). В соответствии с одной из своих ролей, серотонин действует как вазоконстриктор в головном мозге и тем самым проявляет благоприятные свойства при лечении мигрени. Его потенциал в качестве фармацевтического агента, однако, ограничен из-за его быстрого метаболизма *in vivo*. В течение последних нескольких лет множество попыток было посвящено разработке N,N-диалкилтриптаминов в качестве агонистов рецептора 5-HT_{1D} для достижения желаемой активности и селективности при лечении мигрени. Суматриптан является первым из данного класса лекарств, одобренных для данной цели². МК-0462 (разработанный фирмой Merck & Co) описан в патенте США 5298520 и является также сильнодействующим агонистом рецептора 5-HT_{1D}, который проходит клинические испытания.



МК-462 (1)

Обычно, данный класс соединений получают с помощью индольной реакции Фишера для получения структуры N,N-диметилтриптамина. Применение данной методики для синтеза МК-0462, однако, является неэффективным и дает низкий выход из-за нестабильности бензилтриазольного остатка к условиям реакции, которая, обычно ведет к полимеризации триазольного остатка, давая олигомеры. Желаемым в данной области является высокоэффективный способ получения N,N-диметилтриптамина, МК-0462(1), который устраняет нежелательной тенденции к полимеризации триазолила.

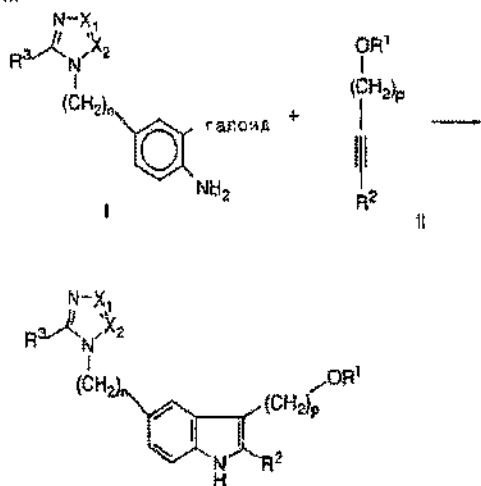
Larock et al, показали, что циклизация йоданилинового фрагмента с имеющимся в структуре ацетиленом с использованием катализа палладием дает 2,3-дизамещенные индолы с выходами от хороших к абсолютным³. Smith et al, также продемонстрировали это для 4-пиримидинильных и пиридинильных производных индол-3-ил-алкилпиперазинов, как это показано в публикации EP 0548831A1. Два других применения данной методики продемонстрированы при синтезе гетероконденсированных пирролов^{4a} и триптофанов^{4a}. Однако, все эти методы требуют трифенилфосфина в качестве части системы катализатора, что является опасным для окружающей среды.

Применение методики катализируемого палладием связывания к конкретному синтезу 5-триазолил N,N-диметилтриптаминовой кольцевой системы не было описано ранее.

Мы обнаружили, что МК-462 может быть синтезирован с высоким выходом с помощью катализируемого палладием связывания/замыкания кольца 3-йод-4-аминобензилтриазола с защищенным подходящим образом производным бутинола и соответствующего триптофана, с последующим превращением гидроксиприльного остатка в диметиламиноэтил. Преимущество данного нового способа заключается в том, что он не требует использования трифенилфосфина, а также хлорида тетрабутиламмония и хлорида лития, и устраняет тенденцию триазолильной полимеризации, имеющей место в индольном синтезе по Фишеру. В целом, способ может быть использован для получения 5-замещенных триптаминов, в которых 5-

заместитель представляет собой триазилил, триазилилметил, имидазолил, имидазолилметил, тетразолил или тетразолилметил

Согласно настоящему изобретению предоставляется способ, включающий стадию приведения в контакт соединения Структуры I с соединением Структуры II для образования соединения Структуры III



III

указанный процесс проводят в сухом инертном органическом растворителе для Структур I и II, при температуре в пределах от около 70° до 120°C, в присутствии палладиевого катализатора, растворимого в упомянутом растворителе, присутствующего в количестве от 0,5 до 5 молярных процентов относительно I, и в присутствии неорганического или органического соединения амина, которое выполняет функцию акцептора протона, то есть, улавливателя кислоты, который не реагирует химически с упомянутым катализатором, где

X₁ и X₂ являются, независимо, кольцевыми атомами азота или углерода, галогид представляет Br или I,

n является целым числом 0-1,

p является целым числом 1-4,

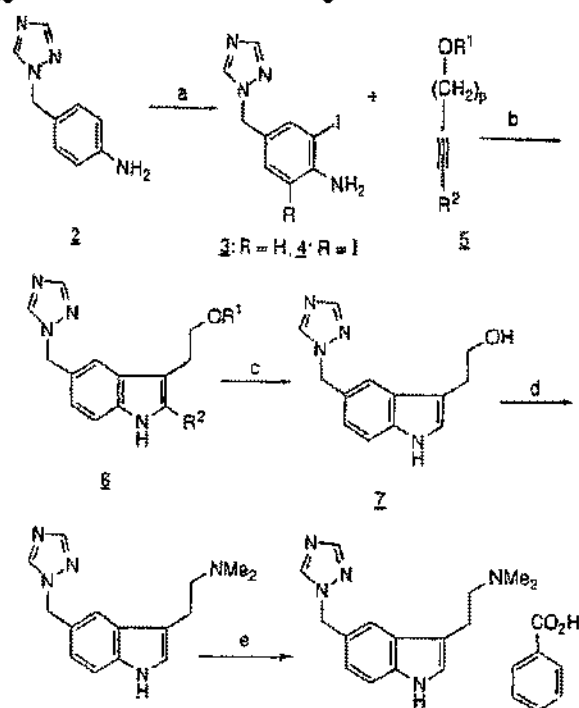
R³ является H, или линейным или разветвленным C₁-C₄ алкилом,

R¹ является H или радикалом, который функционирует как гидрокси защитная группа, которая может быть удалена при гидролизе слабой кислотой, например, с помощью контакта со смесью HCl/MeOH, например, 1:1:2n HCl/MeOH, при 0-30°C,

R² является радикалом, который функционирует как конечная защитная группа конечного углерода ацетилена, которая может быть удалена при гидролизе слабой кислотой, например, при контактировании со смесью HCl/MeOH, например, 1:1:2n HCl/MeOH, при 0-30°C

Синтез МК-462 (1) иллюстрируется на следующей Схеме 1, ниже

Ключевым элементом синтеза является получение предшественника триптофола 7, который может быть получен путем связывания 3-йод-4-аминобензилтриазола 3 с соответственно защищенным производным бутинола 5 СХЕМА 1



МК-462 (1)

^a Условия реакции: а) IC1, CaCO₃, MeOH-H₂O, б) 2 молярных процента Pd(OAc)₂, Na₂CO₃, ДМФ, 100°C, в) MeOH-HCl, д) 1 MsCl, Et₃N, ТГФ, 2 40% HNMe₂, е) Бензойная кислота, изопропанол, комн темп

Синтез МК-462 (1) начинают с получения йоданилина 3. 4-Аминобензилтриазол 2 доступен с помощью 3-стадийного способа, с общим выходом >90% из 4-нитробензилбромида и 4-амино-1,2,4-триазола с использованием модифицированной процедуры, известной из литературы.⁵ Реакция 2 с монохлоридом йода в присутствии CaCO₃ в водном метаноле дает 4-триазилилоданилин 3 с выходом 91%, происходит некоторое дополнительное присоединение йода, давая 1-3% дийоданилина 4. Дополнительное присоединение йода нетрудно контролировать, поскольку это происходит гораздо более медленно.

Было найдено, что катализируемое палладием связывание/замыкание кольца между йоданилином 3 и бутинолом 5 протекает гладко с неожиданным высоким выходом в отсутствие стандартных требуемых реагентов трифенилфосфина, тетрабутиламмоний хлорида и литийхлорида, а также в отсутствие какой-либо, индуцируемой триазилилом полимеризации.

Реакция связывания между йоданилином 3 и различными производными 3-бутин-1-ола подробно изучена в деталях (таблица 1, ниже). Было найдено, что для предотвращения связывания конечного углерода ацетилена, является необходима сильная защита.³ Сильные группы вводят с помощью образования дианиона с BuLi, с последующим гашением 2 эквивалентами силилхлорида. В случае TBDMS-защищенного (третичный бутилдиметилсилил) алкина, бис-силилирование неожиданно не проходит до конца, а получается смесь 1:1 5d и 5e. Обнаружено, что альтернативная O-защита может быть произведена с помощью селективного гидролиза O-силильной группы, например, 5a превращают

в 5b с количественным выходом, используя разбавленную HCl в водном метаноле. Гидроксигруппа 5c может затем защищаться TBDMS или THP группой,

давая алкины 5f и 5g, соответственно, с количественными выходами

Таблица1

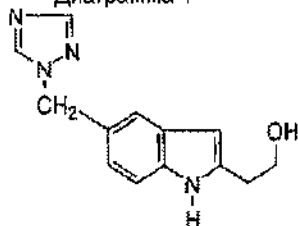
Влияние Защиты бутанола на выход связывания³

Номер,	с Ацетилены	Выходы индолов
1	5a R ¹ , R ² =SiEt ₃ (TES)	6a+6b (80%)
2	5b R ¹ H, R ² =SiEt ₃	6b (74%)
3	5c R ¹ H, R ² =SiMe ₃	6c (56%)
4	5d R ¹ , R ² =TBDMS	6d (78%)
5	5e R ¹ =H, R ² =TBDMS	6e (80%)
6	5f R ¹ =TBDMS, R ² =TMS	6f (77%)
7	5g R ¹ =THP, R ² =TMS	6g (79%)

^a Условия 2 молярных % Pd(OAc)₂, Na₂CO₃, ДМФ, 100°C, Отношение 3/5=1,05-1,2 Me=метил, Et=этил, TBDMS=трет-бутилдиметилсилил, TMS=триметилсилил, TES=тетрагидропиран, TEP=тетрагидропиранил

Самое простое производное 5c связывают с йоданилином 3, получая 2-TMS-индол 6c с выходом 56%⁶ Также образуется нежелательный региоизомер 9 (5%) (смотри ниже на Диаграмме 1) Образуются также другие нежелательные примеси. Считается, что ответственной за эти побочные продукты и низкий выход является TMS-группа. Мы нашли неожиданно, что более стабильные TES и TBDMS группы на алкине дают индолы 6a и 6d⁸, соответственно, с более высокими выходами (номера 1 и 4). Хотя более стабильная C-защита дает лучшие результаты, громоздкий TBDMS бутин связывается значительно медленнее, поэтому, мы нашли, что особенно полезной защитной группой в этом конкретном синтезе является TES, поскольку она дает приемлемую скорость связывания и стабильность

Диаграмма 1



Десилилирование объединенных индолов 6a и 6b в MeOH-HCl дает триптофол 7⁸ с общим выходом 70-80% после обработки и кристаллизации (Схема 1). Десилилирование 2-силилированных индолов может также осуществляться с другими кислотами, такими как алкановые кислоты, AlCl₃, метансульфоновая кислота и другие сульфоновые кислоты. Однако, мы обнаружили, что система MeOH-HCl является решительно более полезной и удобной для использования, особенно с точки зрения защиты окружающей среды. Превращение 3 и 5a в 7 производится непосредственно без выделения 6. Региоизомер 9 (6%) при кристаллизации 7 удаляется из маточной жидкости.

Превращение триптофола 7 в МК-0462(1) включает образование мезилата из триптофола 7 с последующим замещением диметиламина, давая свободное основание МК-0462 8⁸ с выходом 79%. Мы неожиданно обнаружили, что мезилат является

склонным к полимеризации из-за внутримолекулярного алкилирования триазолом, поэтому мезилат обрабатывают непосредственно 40% диметиламином. Выделенный триптамин затем очищают путем добавления раствора бензойной кислоты к свободному основанию, получая МК-0462 в виде бензоатной соли с выходом 95%.

Этот новый синтез МК-0462(1), характеризующийся катализируемым палладием связыванием йоданилина 3 и бис-TES-бутинола 5a с образованием индольного кольца, является эффективным процессом, позволяющим увеличению масштаба, так что несмотря на образование нескольких примесей, неожиданно не требуется хроматографических очисток, в противоположность стандартному индольному синтезу Фишера.

Ссылки и примечания

1 Glennon, T A, Darmani, N A, Martin, B R Life Sciences 1991, 48,2493

2 (a) Feniuk, W, Humphrey, P P A Drug Dev Res 1992, 26, 235, (b) Hopkins, S J Drug of Today 1992, 28, 155

3 Lorack, R C, Yum, E K J Am Chem Soc 1991, 113, 6689

4 (a) Wensbo, D, Eriksson, Jeschke, T, Annby, U, Gronowicz, Cohen, L A Tetrahedron Lett 1993, 34, 2823 (b) Wensbo, D, Eriksson, Jeschke, T, Annby, U, Gronowicz, Cohen, L A Tetrahedron Lett 1993, 34, 6471

5 Astleford, B A, Goe, G L, Keay, J G, Scriven, E F V J Org Chem 1989, 54, 731-732

6 (a) 5c был куплен у Farhan Laboratories, (b) Pd(OAc)₂ покупали у Johnson-Matthey

7 Все новые соединения характеризуются с помощью ¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР и элементного анализа. Избирательные данные (¹H-ЯМР при 250МГц, ¹³C-ЯМР при 62,5МГц),

Индол 6b ¹H-ЯМР(COCl₂) δ 0.90 (м, 15H), 1.60 (т, J=5,2Гц, 1H), 3.09 (т, J=7,9Гц, 2H), 3.85 (дт, J=7,9, 5,2Гц, 2H), 5.40 (с, 2H), 7.10 (дд, J=8,3, 1,4 Гц, 1H), 7.35 (д, J=8,3Гц, 1H), 7.60 (д, J=1,4Гц, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.98 (с, 1H), 8.10 (с, 1H), ¹³C-ЯМР (MeOH-d₄) δ 152.1, 144.5, 140.5, 134.0, 130.3, 126.2, 123.0, 122.3, 119.9, 112.7, 84.5, 55.3, 30.9, 7.9, 4.6. Вычислено C₁₉H₂₁N₅O₅ C, 64.18, H, 7.66, N, 15.76. Найдено C, 63.81, H, 7.87, N, 16.15

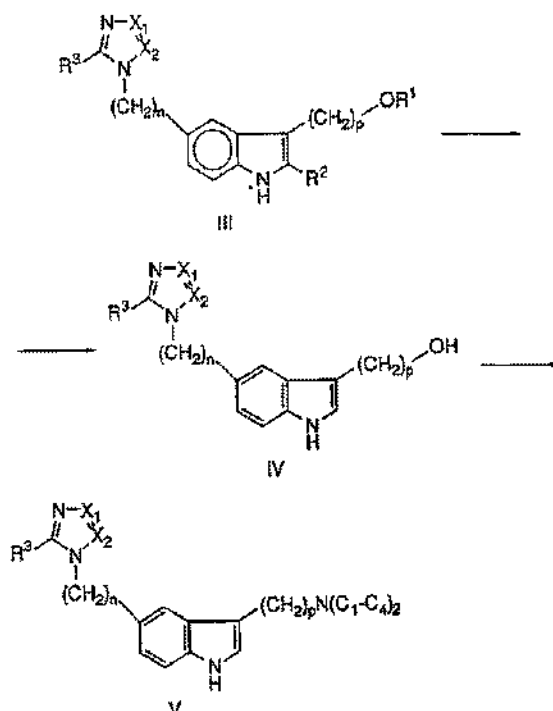
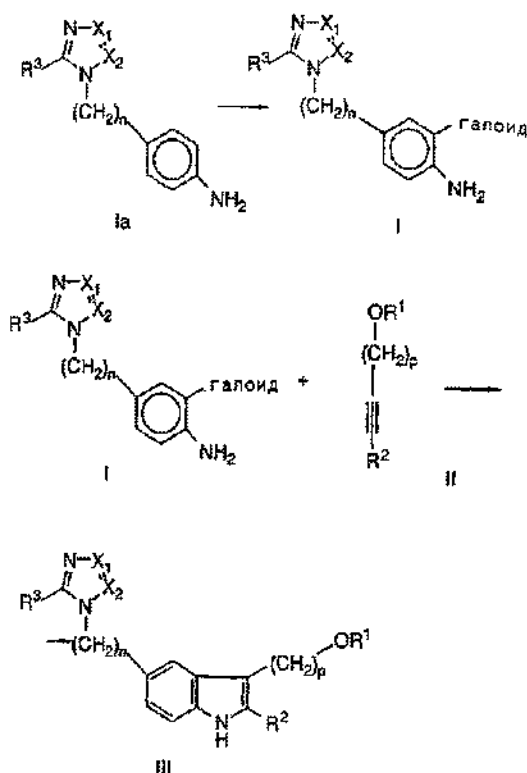
Триптофол 7 т.пл. 131-132°C, ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2.81 (т, J=7,4Гц, 2H), 3.63 (дт, J=7,4, 5,3Гц, 2H), 4.65 (т, J=5,3Гц, 1H), 5.43 (с, 2H), 7.00 (дд, J=8,4,

1,4Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), ^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6) δ 151,3, 143,6, 135,7, 127,3, 125,8, 123,6, 121,1, 118,3, 111,7, 111,4, 61,5, 53,0, 28,7, Вычислено $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ С, 64,44, Н, 5,82, N, 23,12, Найдено С, 64,38, Н, 5,85, N, 23,28

Триптамин 8 т пл 120-121°C, ^1H -ЯМР(DMSO- d_6) δ 2,34 (с, 6H), 2,63 (м, 2H), 2,93 (м, 2H), 5,43 (с, 2H), 7,05 (м, 2H), 7,31 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 151,7, 142,8, 136,4, 127,7, 124,5, 123,1, 121,9, 119,1, 113,9, 112,0, 60,2, 54,6, 45,3, 23,5, Вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5$ С, 66,89, Н, 7,11, N, 26,00, Найдено С, 66,89, Н, 7,20, N, 26,04

Описанный выше специфический синтез МК-462 может также быть распространен на другие активные аналоги, содержащие имидазол, триазол или тетразол в 5 позиции, индольного кольца, присоединенный через концевой атом азота, через метиленовую группу или присоединенный непосредственно к 5 положению индольного кольца, как проиллюстрировано на следующей схеме

СХЕМА



На начальной стадии процесса, Структура Ia подвергается реакции с галоидирующим агентом, образуя Структуру I, при температуре примерно от -10 до 10°C в подходящем растворителе и в присутствии подходящего акцептора протона

Галоидирующим агентом может быть, например, монохлорид йода, N-йодсукцинимид, N-бромсукцинимид и тому подобное

Термином "галоид", как он здесь используется, обозначается Br или I

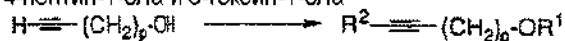
Значениями для "n" являются 0, 1, а значениями для "p" являются 1, 2, 3 и 4

Растворителем на данной стадии может быть MeOH, MeOH-H₂O, EtOH, THF-H₂O, CH₂Cl₂ и аналогичные, и полезным растворителем является 95% MeOH-H₂O

Полезные акцепторы протона, которые могут использоваться, включают CaCO₃, K₂CO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃, LiOH, KOH, NaOH, NaHCO₃ и аналогичные. Когда используют N-бромсукцинимид или N-йодсукцинимид, отдельный акцептор протона не требуется

Полезным набором условий реакции для стадии галоидирования является MeOH-H₂O (95%) в качестве растворителя, температура около 0°C, посредством чего реакция осуществляется при атмосферном давлении в инертной атмосфере, например, в атмосфере сухого N₂, в присутствии карбоната кальция

Структуру II, являющуюся защищенным 1-алкинолом, получают с помощью реакции исходного 1-алкинола IIa, который может быть выбран из 2-пропий-1-ола (пропаргилового спирта), 3-бутин-1-ола, 4-пентин-1-ола и 5-гексин-1-ола



IIa

II

где p=1-4

в подходящем инертном органическом эфирном растворителе, например, тетрагидрофуране, диок-

сане, диэтиловом эфире, 1,2-диметоксиэтаноле и тому подобным, в сухой атмосфере, например, в атмосфере сухого N_2 , при температуре от $-50^\circ C$ до $-10^\circ C$ при небольшом избытке *n*-бутиллития, составляющем около 2,1 моля на моль алкинола, в течение достаточного времени, например, 2-8 часов, для полного генерирования дилитийаниона алкинола. Затем защитная группа присоединяется с помощью добавления предшественника, например, хлортриметилсилана, также с небольшим избытком, около 2,1 моля на моль литийдианиона алкинола, и обеспечивается возможное перемешивание в течение 1-4 часов для завершения реакции. Реакционная смесь обрабатывается с помощью обычных процедур, давая дизашищенный алкинол II.

R^1 защитная группа может быть селективно удалена с помощью гидролиза слабой кислотой, например, при перемешивании в смеси около 1:1 по объему 2 н $HCl/MeOH$ при температуре ниже $30^\circ C$, например, $0-30^\circ C$, и выделения продукта. Полученный в результате спирт может селективно защищаться еще одной защитной группой, R^1 , следуя описанной выше процедуре защиты, давая II, где R^1 и R^2 являются различными защитными группами.

Силилирующими агентами, которые могут использоваться, являются обычно галогенированные тригидрокарбисиланы, например, хлортриэтилсилан.

Тетрагидропиранильная, ТГФ, защитная группа может применяться с использованием исходного соединения дигидропирана в качестве предшественника, в присутствии кислотного катализатора, например, $n\text{-}CH_3PhSO_3H$, для преобразования алкинола в ТНР-эфир.

Структуру I затем связывают со структурой II, для получения Структуры III с помощью реакции, катализируемой палладием, в сухом инертном органическом растворителе, содержащем растворимый палладиевый катализатор, и в присутствии акцептора протонов, представляющего ароматический амин, алкиламин или неорганическое основание, который не является ядом катализатора, при температуре примерно от 70 до $120^\circ C$.

В Структуре III, R^3 является H или $C_1\text{-}C_4$ линейным или разветвленным алкилом, включающим метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил.

R^1 является H или гидрокси защитной группой, выбранной из силильного лиганда SiR^a_3 , где каждый R^a независимо выбран из линейного или разветвленного $C_1\text{-}C_4$ алкила (как описано выше) или фенила, и тетрагидропиранила.

Представительные примеры радикалов SiR^a_3 включают триметилсилил, триэтилсилил, трибутилсилил, трифенилсилил, диметил-трет-бутилсилил, диметилфенилсилил, дифенилметилсилил, триизопропилсилил и тому подобные.

R^2 ведет себя как защитная группа конечного атома углерода ацетилена и имеет такую же структуру, как описанный выше SiR^a_3 .

Как R^1 , так и R^2 являются удаляемыми путем гидролиза с помощью слабой кислоты, например, путем контактирования со смесью растворителей 2 н $HCl/MeOH$, около 1:1 по объему, при температуре около $0-30^\circ C$ в течение 1-24 часов, для полного удаления R^1 , R^2 радикалов.

Органическим растворителем, пригодным на данных стадиях связывания/замыкания кольца, должен быть растворитель, в котором Структура I, Структура II и палладий-катализатор являются растворимыми и совместимыми, и который химически инертен в условиях реакции.

Классами растворителей, пригодными в этих реакциях, являются N,N -ди($C_1\text{-}C_4$) $C_1\text{-}C_2$ алканамиды, $C_4\text{-}C_8$ линейные эфиры, $C_4\text{-}C_8$ циклические моно- или диэфиры, ди- $C_1\text{-}C_4$ алкоксиды, $C_6\text{-}C_{10}$ ароматические углеводороды, моно- или ди-хлор $C_1\text{-}C_4$ алканы, алкилнитрилы и аналогичные, или их смеси.

Характерные представители растворителей включают диметилформамид, диметилацетамид, диэтилафир, дипропилафир, тетрагидрофуран, диоксан, 1,2-диметоксиэтан, бензол, толуол, *o*-ксилол, *m*-ксилол, *p*-ксилол, ацетонитрил, пропониотрил и аналогичные, или их смеси.

Температуру поддерживают в пределах от 70 до $120^\circ C$. Подходящей является температура в пределах примерно $90-100^\circ C$. Обычно, реакцию проводят в сухом N_2 при атмосферном давлении.

Палладиевый катализатор, полезный в реакции, может быть выбран, например, из следующих классов: Pd алканаты, Pd ацетонаты, Pd галогениды, Pd галогенидные комплексы, Pd -бензилиденацетоновые комплексы и аналогичные. Представительные примеры включают $Pd(II)$ ацетат, $Pd(II)$ ацетилацетонат, $Pd(O)$ бис-дипалладий ацетон, $Pd(II)$ бромид, $Pd(II)$ хлорид, $Pd(II)$ йодид, $Pd(II)$ сульфат, $Pd(II)$ трифторацетат, $Pd(II)$ $Cl_2(CH_3CM)_2$ и аналогичные. Подходящим катализатором является палладий ацетат.

Палладиевый катализатор используют в количестве от около 0,5 до 5 молярных процента по отношению к йоданилину I и полезный интервал составляет примерно от 2 до 3 молярных процентов растворимого палладиевого катализатора, по отношению к йоданилину, I.

Акцептором протона, пригодным на данной стадии, является основное соединение, которое может быть органическим или неорганическим, действует как акцептор протона, и не является "ядом катализатора". С помощью термина "яд катализатора" обозначают взаимодействие с катализатором, которое подавляет его каталитическую активность и предотвращает из-за данного связывание/замыкание кольца между Структурой I и II.

Подходящие классы акцепторов протона включают алкиламины, ароматические амины, гетероциклические амины, карбонаты, бикарбонаты, фосфаты, бифосфаты щелочных металлов I Группы и щелочноземельных металлов II Группы, и аналогичные.

Представительные соединения включают литий карбонат, натрий карбонат, калий карбонат, натрий бикарбонат, калий бикарбонат, кальций карбонат, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, N,N -диметиламин, 4-диметиламинопиридин и тому подобное.

Удаление защитных групп R^1 и R^2 из III обычно выполняется с помощью гидролиза слабой кислотой без отдельного выделения III. Когда связывание/замыкание кольца заканчивается, растворители обычно удаляются при пониженном давлении.

Смесь 2н HCl/MeOH около 1 л по объему добавляют к концентрату III при комнатной температуре, и смеси позволяют перемешиваться при температуре ниже 30°C, например, при 0-30°C, в течение 2-4 часов, для полного удаления обеих R¹ и R² защитных групп, с получением IV

Замещение гидроксила в IV диалкиламином с получением V обычно проводится в две стадии в одном реакционном сосуде

Спирт IV может подвергаться реакции с мезилхлоридом, (CF₃СШ₂)₂O и аналогичными, в сухом инертном органическом растворителе, например, тетрагидрофуране, диоксане, диэтилэфире, 1,2-диметоксиэтаноле, дихлорметане и аналогичных, при температуре примерно от -30 до -10°C, в атмосфере сухого N₂, в присутствии акцептора протона, представляющего растворимый алифатический или ароматический амин, например, триэтиламин, пиридин, диэтилметиламин, диизопропилэтиламин, трибутиламин, 4-диметиламинопиридин и аналогичные с образованием промежуточного мезилата или сульфоната, *in situ*

Диалкиламиновый аналог V может затем получаться с помощью простого добавления диалкиламина к мезилатному содержимому в реакционном сосуде и последующего перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа

Полученная Структура V может отделяться как она есть или подвергаться реакции с соответствующими фармацевтически приемлемыми кислотами, например, HCl, H₂SO₄, бензойной кислотой, янтарной кислотой, молочной кислотой, малеиновой кислотой и аналогичными с получением соответствующей аддитивной соли кислоты

Характерными примерами Структуры V, которые могут быть получены с помощью данного процесса, являются

N,N-Диметил-2-[5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]-этиламин

N,N-Диметил-2-[5-(1,3-имидазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]-этиламин

N,N-Диметил-2-[5-(5-метил-1,2,3,4-тетразол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]этиламин

N,N-Диметил-2-[5-(1,3,4-триазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]-этиламин

N,N-Диметил-2-[5-(1,3,4-триазол-1-ил)-1H-индол-3-ил]этиламин

N,N-Диэтил-2-[5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]-этиламин

N,N-Диэтил-2-[5-(1,3-имидазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]-этиламин

N,N-Диэтил-2-[5-(5-метил-1,2,3,4-тетразол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]этиламин

N,N-Диэтил-2-[5-(1,3,4-триазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]-этиламин

N,N-Диэтил-2-[5-(1,3,4-триазол-1-ил)-1H-индол-3-ил]этиламин

N,N-Диметил-[5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]-метиламин

N,N-Диметил-[5-(1,3-имидазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]-метиламин

N,N-Диметил-[5-(5-метил-1,2,3,4-тетразол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]метиламин

N,N-Диметил-[5-(1,3,4-триазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]-метиламин

N,N-Диметил-[5-(1,3,4-триазол-1-ил)-1H-индол-3-ил]метиламин

N,N-Диэтил-3-[5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]-пропиламин

N,N-Диметил-3-[5-(1,3-имидазол-1-ил)-1H-индол-3-ил]-пропиламин

N,N-Диэтил-3-[5-(5-метил-1,2,3,4-тетразол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]пропиламин

N,N-Диметил-3-[5-(1,3,4-триазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]-пропиламин

N,N-Диэтил-3-[5-(1,3,4-триазол-1-ил)-1H-индол-3-ил]пропиламин

N,N-Диметил-4-[5-(3-метил-1,2,4,5-тетразол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]бутиламин

N,N-Диметил-4-[5-(2-этил-1,3-этил-имидазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]бутиламин

N,N-Диметил-4-[5-(5-этил-1,2,3,4-триазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]бутил амин

N,N-Диметил-4-[5-(2-метил-1,3,4-триазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]бутиламин

N,N-Диметил-4-[5-(2-этил-1,3,4-триазол-1-ил)-1H-индол-3-ил]бутиламин

Включены также спиртовые аналоги описанных выше аминов, включающие, например,

2-[5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]этиловый спирт

2-[5-(1,3-имидазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]этиловый спирт

2-[5-(5-метил-1,2,3,4-тетразол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]-этиловый спирт

2-[5-(1,3,4-триазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]этиловый спирт

2-[5-(1,3,4-триазол-1-ил)-1H-индол-3-ил]этиловый спирт

[5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]метиловый спирт

3-[5-(1,3-имидазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]пропиловый спирт

4-[5-(5-метил-1,2,3,4-тетразол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]бутиловый спирт

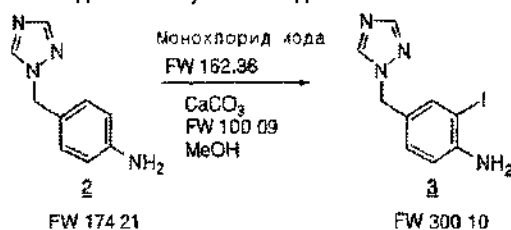
2-[5-(2-метил-1,3,4-триазол-1-илметил)-1H-индол-3-ил]-этиловый спирт

2-[5-(5-метил-1,3,4-триазол-1-ил)-1H-индол-3-ил]этиловый спирт

Следующие примеры иллюстрируют изобретение, как оно представлено изобретателями, и не предназначены для ограничения объема или сути настоящего изобретения

ПРИМЕР 1

Стадия 1 Получение йоданилина 3



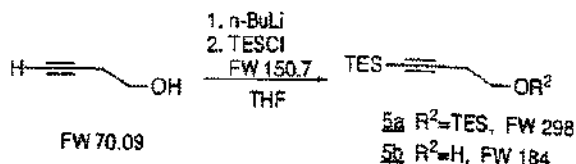
Материалы	Количество	Моль	Мол вес
Анилин 2	30,0г	0,17	174,21
Монохлорид йода	30,3г	0,19	162,3
Карбонат кальция	34,0г	0,34	100,09
Метанол	240мл		
Этилацетат	350мл		

К смеси истолченного в порошок карбоната кальция (34г, 0,34моль) и анилина 2 (30,0г, 0,17моль) в метаноле (240мл) и воде (12мл) добавляют при 0°C в атмосфере азота раствор монохлорида йода (30,3г, 0,19моль) в метаноле (120мл) на протяжении 0,5 часа

Смесь подогревают до комнатной температуры и гасят полунасыщенным раствором тиосульфата натрия (5мл). Смесь перемешивают в течение 30 минут. Твердый продукт отфильтровывают и промывают этилацетатом (100мл).

Фильтрат концентрируют в вакууме до 100мл, разбавляют этилацетатом (250мл), промывают полунасыщенным тиосульфатом натрия (200мл), сушат над сульфатом магния и концентрируют до 100мл. Добавляют гексаны для осаждения йоданилина 3 в виде бледно-рыжевато-коричневого твердого продукта (48,5г, 91%).

Перекристаллизация йоданилина 3 (24г) из этанола дает йоданилин 3 (14,5г, 60% извлечение) в виде белого порошка, т.пл. 114-115°C. Стадия 2. Защита бутин-1-ола в виде бис-триэтилсилилбутин-1-ола 5а



Материалы	Количество	Моль	Мол вес
3-Бутин-1-ол	958,5г	13,68	70,09
n-BuLi (1,6M в гексане)	17,1л	27,36	64,06
Хлортриэтилсилан	4,218кг	28,04	150,73
ТГФ	15,9л		
Гептан	20л		
Карбонат натрия в виде 1%	90г	0,85	105,99
(вес/вес) водного раствора			
Вода	30,4л		

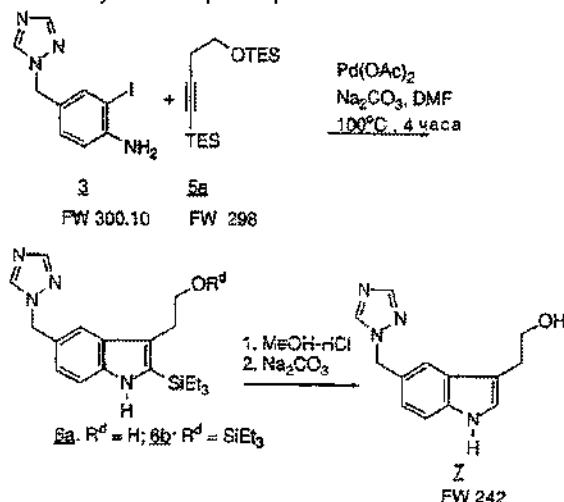
Сухой тетрагидрофуран (15,9л) загружают в колбу, снабженную механической мешалкой и термпарой в атмосфере азота, и загружают в колбу 3-бутин-1-ол (958,5г, 13,68моль). Смесь охлаждают до -30°C и добавляют по каплям на протяжении 4 часов n-BuLi (17,1л, 27,36моль), поддерживая температуру ниже -20°C.

Смесь выдерживается при -20°C в течение 1,2 часа. Добавляют по каплям на протяжении 55-60 минут хлортриэтилсилан (4,218кг, 28,04моль), сохраняя реакционную смесь при температуре ниже -10°C. Затем смеси позволяют подогреться до комнатной температуры. Реакция завершается через 1,5 часа при приблизительно 22°C.

Раствор охлаждают до -10°C и добавляют 1% (вес/вес) Na₂CO₃ (8,4л) на протяжении 25 минут при температуре <0°C. Добавляют гептан (10л) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют гептаном (10л). Органические слои объединяют и промывают водой (22л), и концентрируют до бледного оранжево-желтого масла, получая продукт 5а (выход 98,1%,

чистота 93,8вес %)

Стадия 3. Катализируемое палладием связывание с получением триптофала 7



Материалы	Количество	ммоль	Мол вес
Йоданилин 3	9г	30	300,10
бис-TES-бутинол 5а	24,5	31,5	298
Ацетат палладия	134,4мг	0,6	224,5
Карбонат натрия (порошок)	15,9г	150,0	105,9
Диметилформамид	120мл		
Solka-Floc	2г		
Изопропил ацетат	365мл		
Вода	100мл		
Метанол	35мл		
2 н HCl	30мл		

Продовження таблиці

Материалы	Количество	ммоль	Мол вес
Гептан	70мл		
Насыщенный Na ₂ SO ₄	24мл		
Darco G-60	0,5г		
IPAc/гептан (1/2)	36мл		

К сухому диметилформамиду (12мл) добавляют раствор бис-TES-бутинола 5а в гептане (24,5г, 31,5ммоль, 40% по весу). Смесь концентрируют в вакууме до объема 22мл. К концентрату добавляют диметилформамид (78мл), йоданилин 3 (9г, 30ммоль) и карбонат натрия (15,9г, 0,15моль) в виде порошка. Смесь дегазируют с вакуум/азотной откачкой.

Добавляют ацетат палладия (134,4мг, 0,6ммоль), и смесь подогревают до 100°C в течение 4 часов.

Смесь продуктов охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают через Solka-Floc. Лепешку промывают диметилформамидом (30мл). Объединенный фильтрат и промывочную жидкость перегоняют при 26мм рт.ст. (т.кип. ДМФ 67°C) до ~25 мл, удаляя ~100мл дистиллята. Добавляют изопропилацетат (IPAc) (150мл) и воду (50мл) к дистилляционному остатку. Полученную в результате смесь отфильтровывают через 2г Solka-Floc, и лепешку

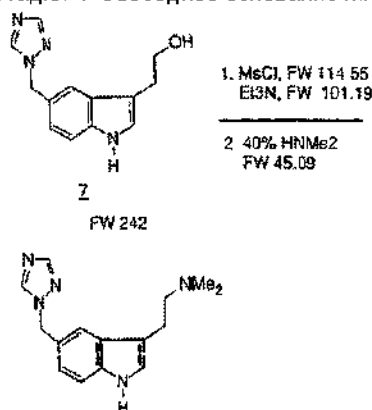
промывают изопропилацетатом (15мл) Объединенные фильтраты промывают водой (50мл) и концентрируют до 50мл

Вышеуказанный концентрат разбавляют метанолом (35мл), и через 20 минут добавляют 2 н HCl (30мл, 2экв), поддерживая температуру реакционной смеси ниже 30°C Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 2 часов или до тех пор, пока реакция не будет полной

Добавляют гептан (36мл) и гептан-изопропилацетатный слой отделяют Метанольно-водный слой, содержащий продукт 7, концентрируют в вакууме до 65мл с удалением метанола (20мл)

Добавляют к смеси изопропилацетат (50мл) Смесь охлаждают до 18°C с последующим добавлением насыщенного водного карбоната натрия (24мл) на протяжении 10 минут Добавляют к смеси изопропилацетат (50мл) Водный слой отделяют и экстрагируют изопропилацетатом (100мл) Объединенный органический раствор (200мл) обрабатывают Darco G-60 (0,5г) Смесь перемешивают в течение 5 часов и отфильтровывают Фильтрат концентрируют до 100мл, получая мелкодисперсную суспензию, с последующим добавлением гептана (34мл) Суспензию выдерживают при комнатной температуре в течение 1 часа Твердый продукт отфильтровывают и промывают гептаном/изопропилацетатом (2 л, 36мл) Продукт сушат, получая триптофол 7 (5,5г, 75%) ЯМР данные и аналитические данные по C, H, N представлены выше в "Ссылках и примечаниях"

Стадия 4 Свободное основание МК-0462



МК-462 Свободное основание (8)

Материалы	Количество	Моль	Мол вес
Триптофол 7	4,87г	0,0201	242,28
Метансульфонилхлорид	2,30	0,0201	114,55
Триэтиламин	2,64г	0,0261	101,19
Тетрагидрофуран	97мл		
Водный раствор диметиламина (40% в/в)	49мл	0,39	45,09
Водный раствор карбоната калия (насыщ.)	15мл		
Изопропил ацетат	100мл		
Darco G-60	0,48г		
Гептан	64мл		

Триптофол 7 (4,87г) суспендируют в сухом тетрагидрофуране (97мл) и добавляют высушенный на

молекулярном сите триэтиламин (2,64г, 26,1ммоль) Суспензию охлаждают до -20°C и добавляют метансульфонилхлорид (2,30г, 20,1ммоль) при температуре <-15°C на протяжении 45минут Реакционную смесь выдерживают в течение 30 минут при -20°C

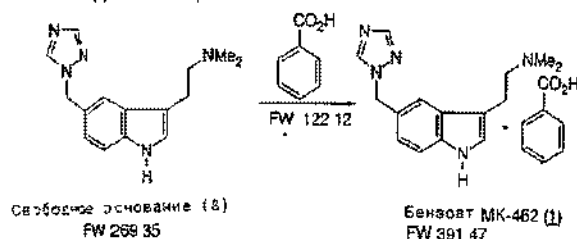
Суспензию отфильтровывают при температуре <-15°C и отфильтрованную лепешку промывают холодным безводным тетрагидрофураном (25мл)

Водный раствор диметиламина (40%, в/в, 49мл, 0,39ммоль) добавляют к объединенным фильтратам Реакционной смеси дают возможность подогреться до комнатной температуры

Большую часть ТГФ удаляют с помощью дистилляции в вакууме при температуре <30°C (окончательный объем 60мл) Добавляют изопропилацетат (50мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия (5мл) Слои хорошо перемешивают и разделяют Водный слой экстрагируют изопропилацетатом (50мл)

Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором карбоната калия (10мл) К разбавленному органическому слою добавляют изопропилацетат (20мл), и раствор продукта сушат с помощью нагревания с обратным холодильником с использованием повушки Дина-Старка Раствор охлаждают и обрабатывают Darco G-60 (0,5г) в течение 60, минут и смесь фильтруют Фильтраты концентрируют до 20 мл с помощью перегонки в вакууме, вносят Затравку и оставляют кристаллизоваться в течение > 1 часа К осажденному слою на протяжении 1 часа добавляют гептан (64мл) и суспензию охлаждают до 0°C После 1 часа выдержки суспензию отфильтровывают Продукт промывают холодным 4 л гептаном-изопропилацетатом (2x10мл) и сушат в вакууме при 40°C Свободное основание МК-0462 (8) получают в виде кремово-окрашенного твердого вещества (4,30г, выход 73%) ЯМР данные и C, H, N аналитические данные представлены выше в "Ссылках и примечаниях"

Стадия 5 Образование МК-0462 бензоата



Материалы	Количество	Ммоль	Мол вес
Свободное основание МК-0462 (чистота 89% по весу)	10г	33,0	269,35
Бензойная кислота	4,5г	36,8	122,12
Изопропанол	80мл		
Изопропил ацетат	30мл		

К раствору свободного основания МК-0462 (10г, чистота 89% по весу) в изопропиловом спирте (80мл) при комнатной температуре на протяжении 10 минут добавляют раствор бензойной кислоты (4,5г, 36,8ммоль) в изопропилацетате (20мл) Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 0,5 часа, охлаждают до 0-5°C и фильтруют Лепешку

19

промывают изопропилацетатом (10мл) и сушат, получая сырую бензоатную соль МК-0462 (13,1г, чистота 95% по весу, выход согласно анализу 96%) Перекристаллизация из EtOH дает чистую твердую соль МК-0462(13,1г, чистота 95% по весу, выход согласно

52586

20

анализу 96%) Перекристаллизация из EtOH дает чистый твердый продукт Элементный анализ и аналитические спектры совпадают с предложенной структурой