

Diss. ETH N° 21911

Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Partially Fluorinated Alkyl Groups

A dissertation submitted to

ETH Zurich

For the degree of

Doctor of Sciences

Presented by

Quentin Alban Huchet

Diplôme d'Ingénieur INSA Rouen

Born December 13th 1986

Citizen of France

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner

Prof. Dr. Karl-Heinz Altmann, co-examiner

Prof. Dr. Klaus Müller, co-examiner

2014

Abstract

Despite its countless applications in modern drug discovery, fluorine still suffers from persistent prejudices that hamper its utilisation for particular purposes, among which tuning lipophilicity is a prominent paradigm. It has been shown in the course of this work that inclusion of fluorine atoms into saturated alkyl units not only lowers lipophilicity, but also leads to highly desirable pharmacological properties. In view of gaining valuable insight into the effects of fluorination on lipophilicity, some relevant indole-based model compounds bearing partially fluorinated alkyl substituents in key positions have thus been designed, synthesized, and evaluated.

The first part of this work was dedicated to studying 3-substituted indole derivatives, with a particular emphasis on partially fluorinated propyl scaffolds. In this regard, the evaluation of model compounds **Ia–d** confirmed the lipophilicity trend observed for the analogous series of partially fluorinated propylbenzene derivatives, i.e. $CH_3 > CF_3 \gg CHF_2 \geq CH_2F$ (Figure I, left). Furthermore, compound **Ie** revealed that modifying the arrangement of fluorine atoms along the alkyl chain could impart lower lipophilicity, along with higher solubility and metabolic stability.

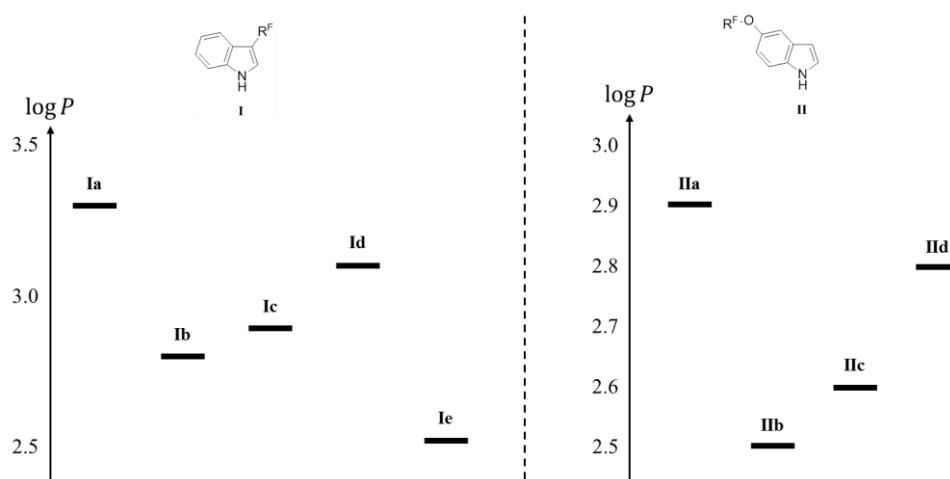


Figure I. Experimental lipophilicity trends determined for series **I** and **II** of indole-based model compounds. **a** – $R^F = CH_2CH_2CH_3$; **b** – $R^F = CH_2CH_2CH_2F$; **c** – $R^F = CH_2CH_2CHF_2$; **d** – $R^F = CH_2CH_2CF_3$; **e** – $R^F = CH_2CHFCH_2F$.

The second part of this project focused on 5-substituted indole derivatives and aimed at probing the potential of partially fluorinated aryl ethers. Interestingly, unlike the reported methyl or ethyl ether analogs, partially fluorinated propyl ethers **IIa–d** exhibited a lipophilicity trend conspicuously similar to that of compounds **Ia–d** (Figure I, right).

Abstract

Malgré ses innombrables applications en recherche pharmaceutique moderne, le fluor souffre toujours de préjugés qui freinent son utilisation en vue d'applications spécifiques telles que la modulation de la lipophilie. Au cours de nos recherches, nous avons pu montrer que l'incorporation d'atomes de fluor à des groupes alkyles saturés permet non seulement de réduire la lipophilie, mais confère aussi des propriétés pharmacologiques intéressantes. Afin d'avoir un meilleur aperçu des effets de la fluoration sur la lipophilie, nous avons donc conçu, synthétisé et évalué un set de composés indoliques modèles substitués en des positions clés.

La première partie de ce travail de recherche fut dédiée à l'étude de dérivés indoliques substitués en position 3, avec un accent particulier mis sur les chaînes alkyles fluorées. Ainsi, l'évaluation des composés modèles **Ia–d** a confirmé la variation de lipophilie relevée dans le cas de la série analogue dérivée du propylbenzène, soit $CH_3 > CF_3 \gg CHF_2 \geq CH_2F$ (Figure I, gauche). De plus, le composé **Ie** a permis de montrer que modifier l'arrangement des atomes de fluor sur la chaîne alkyle pouvait résulter en une lipophilie sensiblement réduite, additionnée d'une solubilité et d'une stabilité métabolique accrues.

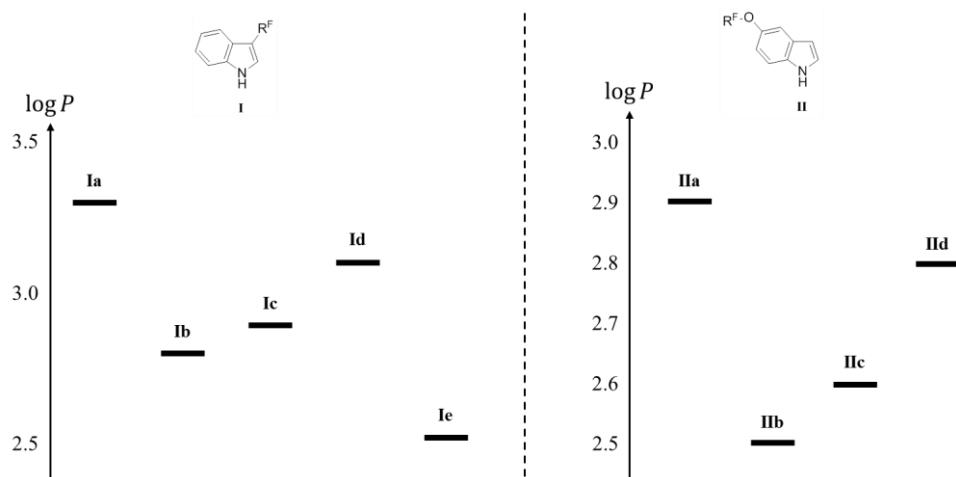


Figure I. Variation de lipophilie déterminée pour les séries de composés modèles **I** et **II**. **a** – $R^F = CH_2CH_2CH_3$; **b** – $R^F = CH_2CH_2CH_2F$; **c** – $R^F = CH_2CH_2CHF_2$; **d** – $R^F = CH_2CH_2CF_3$; **e** – $R^F = CH_2CHFCH_2F$.

Dans une seconde partie, nous nous sommes concentrés sur les composés indoliques substitués en position 5, avec pour intention d'évaluer le potentiel des éthers fluorés aromatiques. Curieusement, et contrairement aux éthers de méthyle et d'éthyle, les éthers de propyle fluorés **IIa–d** ont révélé une variation de lipophilie similaire à celle observée pour les composés **Ia–d** (Figure 1, droite).