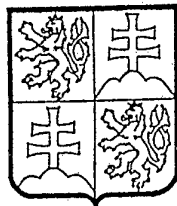


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 276 469

(21) Číslo přihlášky : 6892-88.F
(22) Přihlášeno : 19 02 87
(30) Prioritní data : 21 02 86 - DE - 86/3605566
(40) Zveřejněno : 14 11 90
(47) Uděleno : 24 04 92
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 17 06 92

(13) Druh dokumentu : B 6

(51) Int. Cl.⁵ :
C 07 C 311/20
C 07 C 311/16

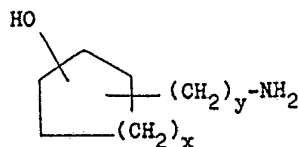
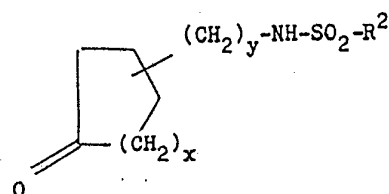
(73) Majitel patentu : BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT, LEVERKUSEN (DE)

(72) Původce vynálezu : BÜSHAGEN HORST dr., HAAN, ROSENRETER
ULRICH dr., WUPPERTAL, LIEB FOLKER dr.,
LEVERKUSEN, OEDIGER HERMANN dr., KÖLN,
SEUTER FRIEDEL dr., PERZBORN ELISABETH dr.,
WUPPERTAL, FIEDLER VOLKER-BERND dr.,
LEVERKUSEN (DE)

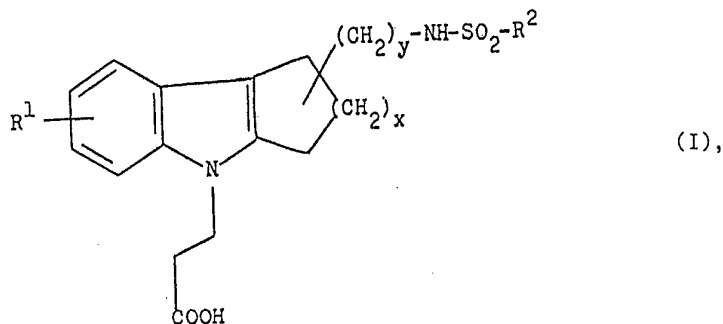
(54) Název vynálezu : Způsob výroby cykloalkanonsulfonamidů

(57) Anotace :

Sloučeniny vzorce XV, ve kterém R² znamená fenyl, který je popřípadě jednou nebo dvakrát substituován halogenem nebo trifluormethylovou skupinou, x znamená číslo 1 nebo 2 a y znamená číslo 0 nebo 1, se připravují reakcí cykloalkanolů vzorce XVI s halogenidy sulfonové kyseliny vzorce Hal-SO₂-R², v inertních organických rozpouštědlech, popřípadě v přítomnosti bází a následující oxidací reakčního produktu v inertních rozpouštědlech. Vyráběné sloučeniny slouží jako meziprodukty pro výrobu farmakologicky účinných cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidů.



Vynález se týká způsobu výroby cykloalkanonsulfonamidů dále uvedeného obecného vzorce XV, které se používají jako meziprodukty při výrobě nových, farmaceuticky účinných, cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidů obecného vzorce I



ve kterém

R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo methylovou skupinu,

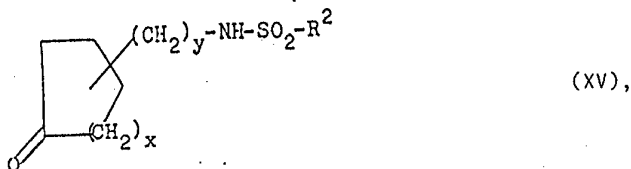
R^2 znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě jednou nebo dvakrát substituována atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou,

x znamená číslo 1 nebo 2 a

y znamená číslo 0 nebo 1,

které se mohou popřípadě vyskytovat v isomerní formě nebo ve formě odpovídajících solí.

Předmětem vynálezu je způsob výroby cykloalkanonsulfonamidů obecného vzorce XV



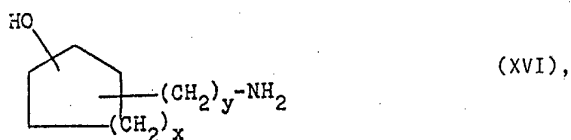
ve kterém

R^2 znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě jednou nebo dvakrát substituována atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou,

x znamená číslo 1 nebo 2 a

y znamená číslo 0 nebo 1,

který spočívá v tom, že se na cykloalkanoly obecného vzorce XVI



ve kterém

x a y mají shora uvedený význam,

působí halogenidy sulfonové kyseliny obecného vzorce XVII



ve kterém

R^2 má shora uvedený význam a

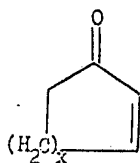
Hal znamená atom halogenu, výhodně atom chloru nebo atom bromu,

v inertních organických rozpouštědlech, popřípadě v přítomnosti bází, načež se reakční produkt oxiduje v inertních rozpouštědlech.

Atomem halogenu se rozumí obecně atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, výhodně atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu. Zvláště výhodně je atomem halogenu atom fluoru nebo atom chloru.

Zvláště výhodně se postupem podle vynálezu připravují sloučeniny obecného vzorce XV, ve kterém R^2 znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem fluoru, atomem chloru nebo trifluormethylovou skupinou, a x znamená číslo 1 nebo 2 a y znamená číslo 0 nebo 1.

Cykloalkanoly obecného vzorce XVI, které se používají jako výchozí látky pro postup podle vynálezu, se mohou připravovat reakcí cykloalkenonů obecného vzorce XVIII

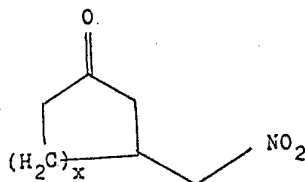


(XVIII),

ve kterém

x má shora uvedený význam,

s nitromethanem v inertních organických rozpouštědlech, popřípadě v přítomnosti bází, a následující redukcí sloučenin obecného vzorce XIX



(XIX),

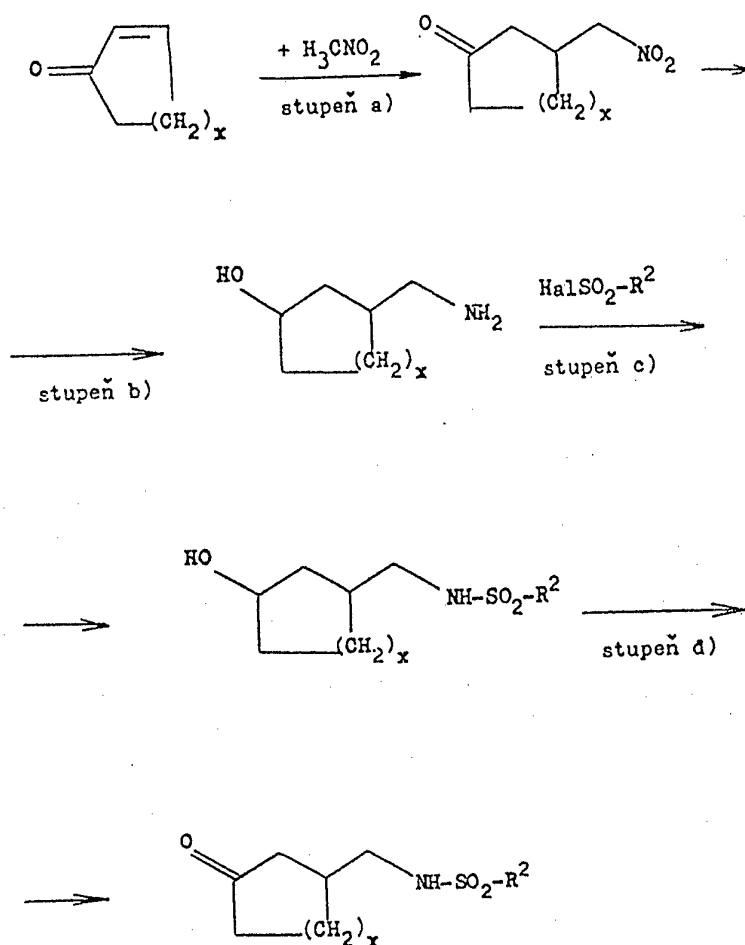
ve kterém

x má shora uvedený význam;

(srov. CA 92, 89 849 a CA 87, 22 191).

Halogenidy sulfonové kyseliny obecného vzorce XVII, které se rovněž používají jako výchozí látky pro postup podle vynálezu, se mohou vyrábět o sobě známými metodami (srov. Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie" IX, 564).

Výrobu cykloalkanonsulfonamidů podle vynálezu lze znázornit následujícím reakčním schématem:



V prvním stupni a) se cykloalkenony uvádějí v reakci v inertních rozpouštědlech, jako v alkoholech, například v methanolu, ethanolu, propanolu nebo v etherech, například v diethyletheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, nebo v chlorovaných uhlovodících, například v methylenchloridu, chloroformu nebo tetrachlormethanu, v přítomnosti bází, jako například hydridu sodného, methoxidu sodného nebo methoxidu draselného, ethoxidu sodného nebo ethoxidu draselného, terc.butoxidu draselného, 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-enu, 1,5-diazabicyklo[5,4,0]undec-5-enu, pyridinu nebo triethylaminu s nitroderiváty, jako nitromethanem, při teplotách v rozmezí od 0 °C do 100 °C za vzniku odpovídajících nitroderivátů.

Ve stupni b) se nitroderiváty redukuje v inertním rozpouštědle, jako v etherech, například v tetrahydrofuranu, dioxanu nebo diethyletheru, v přítomnosti redukčního činidla, jako hydridů, například lithiualuminiumhydridu, $Na[Al(OCH_2CH_2OCH_3)_2H_2]$ nebo diisobutylaluminiumhydridu při teplotách v rozsahu od -20 °C do +60 °C za vzniku cykloalkanolů.

Ve stupni c) se převedou cykloalkanoly působením halogenidů sulfonové kyseliny v inertních rozpouštědlech, jako v etherech, například v dioxanu, tetrahydrofuranu nebo diethyletheru, nebo v chlorovaných uhlovodících, jako v methylenchloridu, chloroformu nebo tetrachlormethanu nebo v ethylacetátu nebo pyridinu, popřípadě v přítomnosti bází, jako 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-enu, 1,5-diazabicyklo[5,4,0]undec-5-enu, pyridinu nebo triethylaminu při teplotách od -20 °C do +60 °C na sulfonamidy.

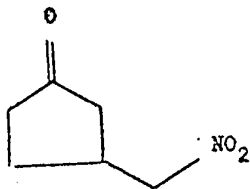
Ve stupni d) se sulfonamidy oxidují v inertních rozpouštědlech, jako ve vodě, ledové kyselině octové, acetonu, pyridinu nebo v jejich směsích působením oxidačních činidel, jako chromových sloučenin, například oxidu chromového, dvojchromanu draselného, dvojchromanu sodného, při teplotách od -20 °C do +100 °C za vzniku cykloalkanonsulfonamidů.

Následující příklady postup podle vynálezu blíže ilustrují, jeho rozsah však v žádném směru neomezuje.

Příklady provedení:

Příklad 1

3-(nitromethyl)cyklopentanon

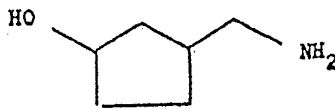


100 g 2-cyklopentenonu se spolu s 666 ml nitromethanu a 5 g 1,5-diazabicyklo[4,3,0]-non-5-enem (DBN) rozpustí v 1,1 litru isopropylalkoholu a roztok se ponechá v klidu při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Isopropylalkohol se potom pokud možno úplně oddestiluje za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v ethylacetátu a získaný roztok se dvakrát promyje vždy 0,5 litru zředěné kyseliny sírové. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Takto se získá 154 g (88 % teorie) 3-(nitromethyl)cyklopentanonu, který je pro další reakci dostatečně čistý.

$R_f = 0,52$ (směs methylenchloridu a methanolu v poměru 99 : 1).

Příklad 2

3-(aminomethyl)cyklopentanol

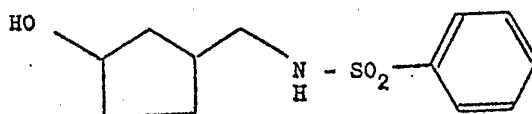


57,2 g (0,4 mol) 3-(nitromethyl)cyklopentanonu se rozpustí pod atmosférou dusíku v 573 ml absolutního tetrahydrofuranu. Při teplotě 0 °C se k tomuto roztoku přikape roztok 800 ml 1M roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu. Po dokončení přikapání se reakční směs dále míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C. Potom se chladicí lázeň odstraní a teplota reakčního roztoku se tak zvýší až na 40 °C. Po poklesu teploty na 20 °C se reakční směs dále míchá ještě 1 hodinu při této teplotě. K reakční směsi ochlazené na teplotu 0 °C se potom opatrně přikape 100 ml 45% roztoku hydroxidu sodného. Po dokončení přikapávání se reakční směs dále míchá ještě 1 hodinu při teplotě místnosti, potom se reakční směs zfiltruje přes křemelinu a křemelina se promyje 1,5 litru tetrahydrofuranu. Spojené filtráty se důkladně odpaří za sníženého tlaku. Získá se tak 22,5 g (49 % teorie) viskózního, olejovitého produktu.

$R_f = 0,01$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1).

Příklad 3

3-(benzensulfonamidomethyl)cyklopentanol

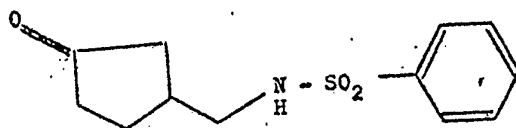


9 g (0,078 mol) 3-(aminomethyl)cyklopentanolu se společně s 13,8 g = 10 ml (0,078 mol) triethylaminu rozpustí ve 200 ml tetrahydrofuranu. Při teplotě 0 až 5 °C se potom přikape 7,9 g = 10,8 ml (0,078 mol) chloridu benzensulfonové kyseliny. Po dokončení přikapání se reakční směs dále míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C. Reakční směs se potom zředí 200 ml methylenchloridu a dvakrát se promyje vždy 150 ml zředěné kyseliny sírové. Organická fáze se potom dvakrát extrahuje vždy 150 ml 2N roztoku hydroxidu sodného, spojené extrakty se okyslí koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou a dvakrát se extrahují vždy 150 ml methylenchloridu. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Takto se získá 9,1 g (39 % teorie) viskózní, olejovité směsi isomerů jakožto produkt.

$R_f = 9,51$ a $0,45$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5).

Příklad 4

3-(benzensulfonamidomethyl)cyklopentanon

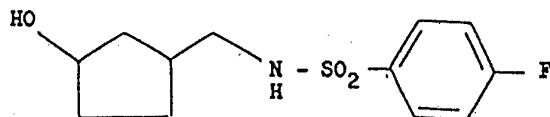


7,5 g (0,0294 mol) 3-(benzensulfonamidomethyl)cyklopentanolu se rozpustí v 60 ml ledové kyseliny octové. Při teplotě 0 až 5 °C se přikape roztok 2,79 g (0,0279 mol) oxidu chromového ve 2 ml vody a 8,8 ml ledové kyseliny octové a potom se ponechá teplota reakční směsi vystoupit na teplotu místnosti. Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se reakční směs zředí 200 ml etheru a dvakrát se promyje vždy 150 ml vody. Organická fáze se potom extrahuje dvakrát vždy 200 ml 2N roztoku hydroxidu sodného, spojené fáze v roztoku hydroxidu sodného se okyslí koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou a dvakrát se extrahují vždy 200 ml methylenchloridu. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Takto se získá 4,4 g (59 % teorie) viskózního, olejovitého produktu.

$R_f = 0,51$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5).

Příklad 5

3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanol

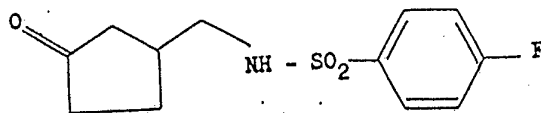


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 3 se nechá reagovat 19,8 g (0,172 mol) 3-(aminomethyl)cyklopentanolu s 28,3 g (0,172 mol) 4-fluorfenylsulfonamidu. Přitom se získá 17,3 g (36 % teorie) viskózní, olejovité směsi isomerů jakožto reakční produkt.

Hodnota $R_f = 0,53$ a $0,46$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5).

Příklad 6

3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanon

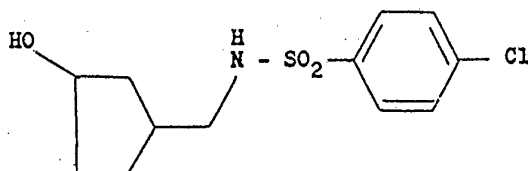


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 4 se oxiduje 17,3 g (0,0638 mol) 3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanolu. Přitom se získá 14,3 g (83 % teorie) viskózního, olejovitého produktu.

Hodnota R_f = 0,76 (rozpuštědlový systém: směs methylenchloridu a methylalkoholu v poměru 9 : 1).

Příklad 7

3-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanol

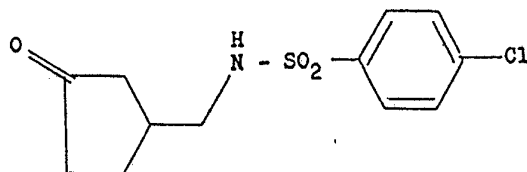


16,8 (0,146 mol) 3-(aminomethyl)cyklopentanolu se nechá reagovat analogickým postupem jako je popsán v příkladu 3 s chloridem 4-chlorfenylsulfonové kyseliny. Takto se získá 16,6 g (39 % teorie) viskózního, olejovitého produktu ve formě směsi isomerů.

Hodnota R_f = 0,46 a 0,44 (rozpuštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5).

Příklad 8

3-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanon

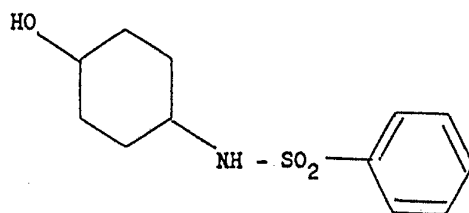


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 4 se oxiduje 16,6 g (0,0573 mol) 3-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanolu. Takto se získá 13,8 g (83,7 % teorie) viskózního, olejovitého produktu.

Hodnota R_f = 0,7 (rozpuštědlový systém: směs methylenchloridu a methylalkoholu v poměru 95 : 5).

Příklad 9

4-(benzensulfonamido)cyklohexanol

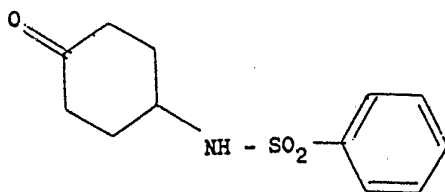


69 g (0,6 mol) 4-aminocyklohexanolu se nechá reagovat se 107 g (0,6 mol) chloridu benzensulfonové kyseliny analogickým postupem jako je popsán v příkladu 3. Takto se získá 72,8 g (47 % teorie) krystalického produktu. Teplota tání 106 až 108 °C.

Hodnota $R_f = 0,38$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5).

Příklad 10

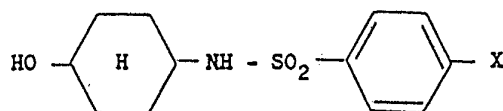
4-(benzensulfonamido)cyklohexanon



72,8 g (0,285 mol) 4-(benzensulfonamido)cyklohexanolu se oxiduje analogickým postupem jako je popsán v příkladu 4. Po krystalizaci z petroletheru se získá 57,5 g (80 % teorie) produktu o teplotě tání 80 až 82 °C.

Hodnota $R_f = 0,66$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5).

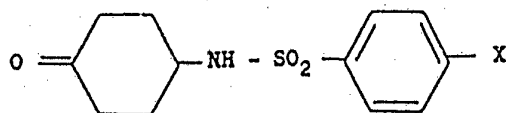
Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 9 se vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 1:



T a b u l k a 1

příklad číslo	X	výtěžek	hodnota R_f
11	Cl	80 %	0,37 (rozpuštědlový systém: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 95 : 5$)
13	F	75 %	0,4 (rozpuštědlový systém: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 95 : 5$)
15	CH_3	48,7 %	0,5 (rozpuštědlový systém: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 95 : 5$)

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 10 se vyrobí sloučeniny uvedené v následující tabulce 2:

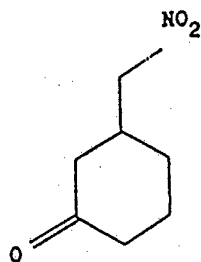


T a b u l k a 2

příklad číslo	X	výtěžek	hodnota R_f (rozpuštědlový systém)	teplota tání (°C)
12	Cl	86 %	0,77 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 9 : 1$	103 až 104 (z petroletheru)
14	F	94 %	0,7 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 9 : 1$	104 až 108 (z petroletheru)
16	CH_3	90,7 %	0,57 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 95 : 5$	

Příklad 17

3-(nitromethyl)cyklohexanon

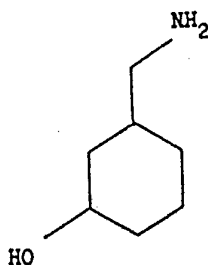


21,9 g cyklohexanonu se ponechá v klidu společně se 175 ml nitromethanu a 2,1 g 5-di-azabicyklo[4,3,0]non-5-enu (DBN) ve 250 ml isopropylalkoholu po dobu 2 dnů při teplotě místnosti. Zpracování se provádí analogicky podle předpisu, který je uveden v příkladu 1 a skýtá 37,2 g (100 % teorie) 3-(nitromethyl)cyklohexanonu, který je dostatečně čistý pro příští reakci.

Hodnota $R_f = 0,62$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 99 : 1).

Příklad 18

3-(aminomethyl)cyklohexanol

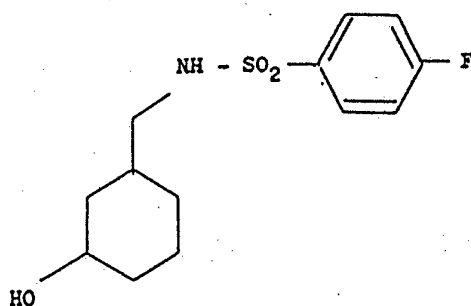


37,2 g 3-(nitromethyl)cyklohexanonu se redukuje analogickým postupem jako je popsán v příkladu 2 za použití lithiualuminiumhydridu jako redukčního činidla. Takto se získá 7,5 g (24,5 % teorie) viskózního, olejovitého 3-(aminomethyl)cyklohexanolu.

Hodnota $R_f = 0,04$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1).

Příklad 19

3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklohexanol

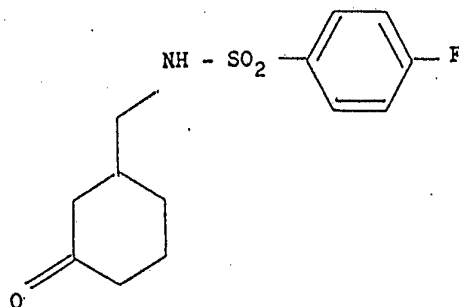


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 3 se nechá reagovat 7,5 g 3-(aminomethyl)cyklohexanolu s 11,3 g 4-fluorfenylsulfonamidu. Takto se získá 11,05 g (66 % teorie) produktu ve formě viskózní, olejovité směsi isomerů

Hodnota $R_f = 0,41 = 0,38$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5).

Příklad 20

3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklohexanon

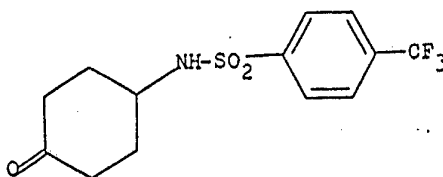


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 4 se oxiduje 11 g 3-(4-fluorfenylsulfonylamidomethyl)cyklohexanolu pomocí oxidu chromového. Přitom se získá 9,3 g (86 % teorie) produktu ve formě pevné pěny.

Hodnota $R_f = 0,86$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1).

Příklad 21

Analogickým postupem jako je popsán ve shora uvedených příkladech se vyrobí sloučenina vzorce

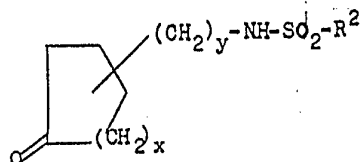


$R_f = 0,59$ (rozpouštědlový systém: směs toluenu a ethylacetátu v poměru 1 : 1).

Hodnota R_f udává míru rychlosti migrace v chromatogramu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby cykloalkanonsulfonamidů obecného vzorce XV



(XV),

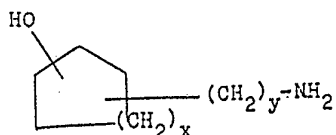
ve kterém

R^2 znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě jednou nebo dvakrát substituována atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou,

x znamená číslo 1 nebo 2 a

y znamená číslo 0 nebo 1,

vyznačující se tím, že se na cykloalkanoly obecného vzorce XVI

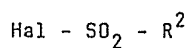


(XVI),

ve kterém

x a y mají shora uvedený význam,

působí halogenidy sulfonové kyseliny obecného vzorce XVII



(XVII),

ve kterém

R^2 má shora uvedený význam a

Hal znamená atom halogenu, výhodně atom chloru nebo bromu,

v inertních organických rozpouštědlech, popřípadě v přítomnosti bází, načež se reakční produkt oxiduje v inertních rozpouštědlech.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce XVI a XVII za vzniku sloučenin obecného vzorce XV, ve kterém R^2 znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem fluoru, atomem chloru nebo trifluormethylovou skupinou, a x a y mají význam uvedený v bodě 1.