

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **1996-3435**
(22) Přihlášeno: **19.05.1995**
(30) Právo přednosti: **24.05.1994 US 1994/248288**
(40) Zveřejněno: **16.07.1997**
(**Věstník č. 7/1997**)
(47) Uděleno: **21.12.2005**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.02.2006**
(**Věstník č. 2/2006**)
(86) PCT číslo: **PCT/US1995/005506**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1995/032197**

(11) Číslo dokumentu:

296 249

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

(73) Majitel patentu:

MERCK AND CO., INC., Rahway, NJ, US

(72) Původce:

Chen Cheng Y., Rahway, NJ, US

Larsen Robert D., Rahway, NJ, US

Verhoeven Thomas R., Rahway, NJ, US

(74) Zástupce:

JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

**Způsob výroby triazolyltryptaminového
derivátu**

(57) Anotace:

Způsob uzavření kruhu v triazolyltryptaminových derivátech je nový postup, katalyzovaný katalyzátorem na bázi palladia, při němž se nechá reagovat substituovaný orthojodanilin s chráněným 1-alkinolem. Postup se provádí při vyšší teplotě, například 100 °C v bezvodém inertním rozpouštědle, jako DMF v přítomnosti přijemce protonů, například Na₂CO₃ nebo trialkylaminu. Triazolyltryptaminové deriváty i jejich adiční soli s kyselinami jsou agonistickými látkami pro 5HT_{1D}-receptory a je možno je použít k léčení migrény.

CZ 296249 B6

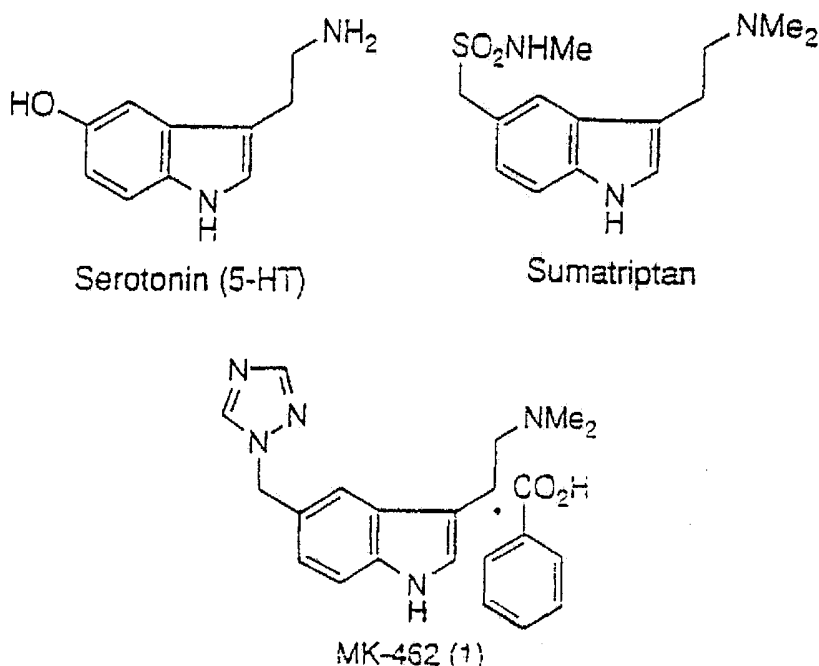
Způsob výroby triazolyltryptaminového derivátu

Oblast techniky

- 5 Vynález se týká způsobu uzavření kruhu v triazolyltryptaminových derivátech v přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia. Tímto způsobem je možno připravit zejména tryptaminové deriváty, substituované v poloze 5 heterocyklickou skupinou, například 5-(1,2,4-triazol-1-yl) tryptaminové sloučeniny, které jsou účinné jako antimigrenické látky.

10 Dosavadní stav techniky

V poslední době dochází ke stále většímu osvětlování komplexních fyziologických a patofyziologických pochodů, jichž se účastní serotonin (5-HT) jako přenašeč nervového vzruchu (1) (seznam literárních citací je dále uveden). Serotonin může působit jako vasokonstrikční látka v moz-
 15 kové oblasti a tím například příznivě ovlivnit migrénu. Jeho potenciální využití jako farmaceuticky účinné látky je však velmi omezené vzhledem k jeho rychlému metabolismu in vivo. V posledních letech se věnuje velká pozornost vývoji N,N-dialkyltryptaminových derivátů, jako látek, které jsou agonisty 5-HT_{1D}-receptorů k dosažení účinnosti a selektivity při léčení migrény. Sumatriptan je první z této skupiny látek, který bylo možno k tomuto účelu využít (2). Sloučení-
 20 na MK-0462 (Merck a Co.) je popsána v US 5 298 520 a je také účinným agonistou 5-HT_{1D}-receptorů, tato látka je v současné době ve stadiu klinických zkoušek.



- 25 Sloučeniny s touto strukturou se obvykle připravují Fischerovou indolovou reakcí pro výroby základní N,N-dimethyltryptaminové struktury. Použití tohoto postupu pro přípravu MK-0462 se však ukázalo být málo účinné vzhledem k nestálosti benzyltriazolové skupiny za reakčních podmínek a výtěžky reakce byly proto nízké, současně docházelo k polymeraci uvolněné triazolové skupiny a ke vzniku oligomerů. Bylo by tedy zapotřebí nalézt vhodný postup pro výrobu N,N-dimethyltryptaminu. MK-0462 (1), při němž by nedocházelo k nežádoucí tendenci k poly-
 30 meraci triazolové skupiny.

- 35 Larock a další prokázali, že při vazbě indoanilinových derivátů s acetylenem při použití katalyzátoru na bázi palladia se získají 2,3-disubstituované indoly s dobrým výtěžkem. (3) Smith a

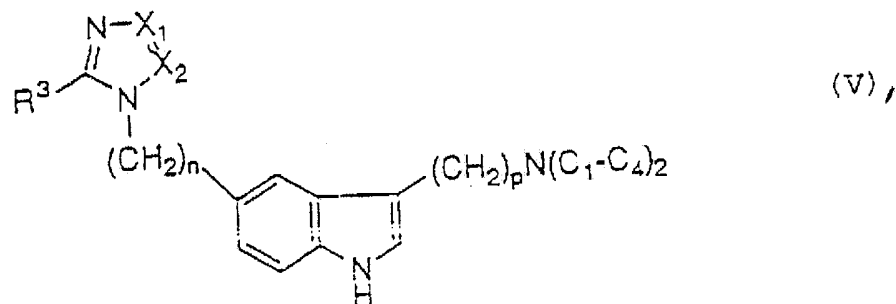
- další rovněž prokázali, že totéž platí pro 4-pyrimidinylové a pyridinylové deriváty indol-3-yl-alkylpiperazinových sloučenin, jak je popsáno v EP 548 831. Dvě další aplikace tohoto postupu byly popsány pro syntézu pyrrolů (4a) a tryptofanových látek (4b), kondenzovaných s heterocyklickými sloučeninami. Všechny tyto postupy však vyžadují, aby jako část katalytického systému byl použit trifenyfosfin, čímž dochází k ohrožení životního prostředí.

Použití palladia jako katalyzátoru při tvorbě 5-triazolyl-M,M-dimethyltryptaminového systému nebylo dosud popsáno.

- Nyní bylo zjištěno, že MK-0462 je možno syntetizovat s vysokým výtěžkem uzavřením kruhu v 3-jod-4-aminobenzyltriazolu působením příslušně chráněného butinolového derivátu v přítomnosti palladia jako katalyzátoru za vzniku odpovídajícího tryptofolu s následnou přeměnou hydroxyethylové skupiny na diaminomethylovou skupinu. Výhoda tohoto postupu spočívá v tom, že není nutno použít trifenyfosfin a také tetrabutylamoniumchlorid a chlorid lithný a současně nedochází k tendenci triazolové skupiny k polymeraci, jako tomu je v případě svrchu popsaného Fischerova postupu. Obecně je postup možno použít pro výrobu 5-substituovaných tryptaminových derivátů, v nichž substituentem v poloze 5 je triazolyl, triazolylmethyl, imidazolyl, imidazolylmethyl, tetrazolyl nebo tetrazolylmethyl.

20 Podstata vynálezu

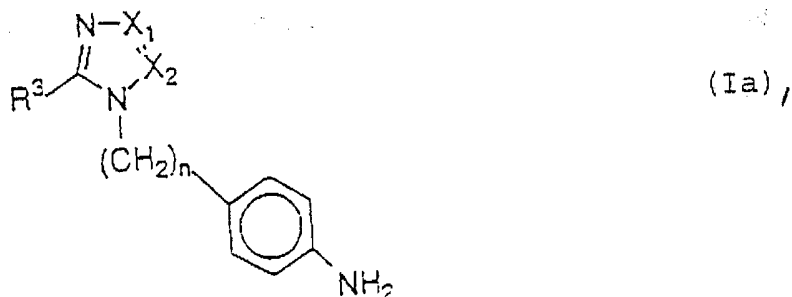
Podstatu vynálezu tvoří způsob výroby triazoltryptaminového derivátu obecného vzorce V



kde

- 25 R^1 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
 X_1 znamená $-CH$,
 X_2 znamená N,
 $p = 2$,
 30 $n = 0$ nebo 1,

ze sloučeniny vzorce Ia

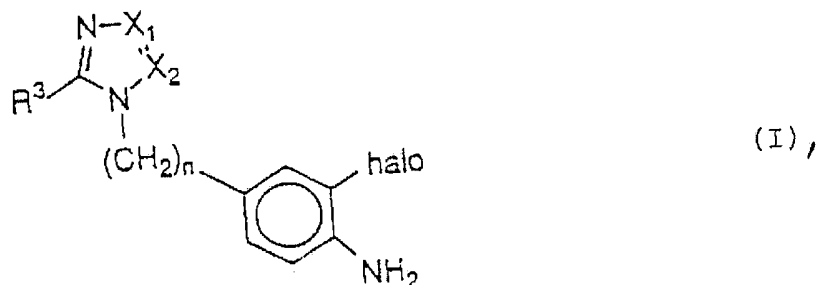


kde

- 35 R^3 , X_1 , X_2 a n mají svrchu uvedený význam,

postup spočívá v tom, že se

a) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce Ia s jodačným činidlem za vzniku sloučeniny vzorce I

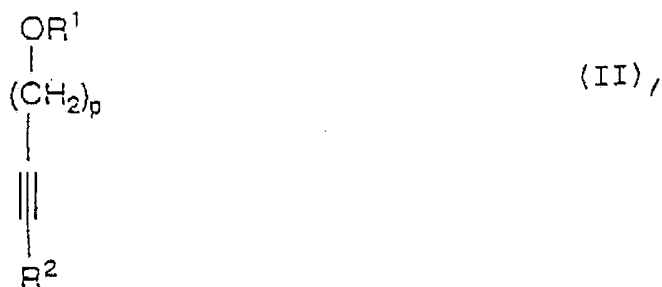


5

kde

X_1 , X_2 , R^3 a n mají svrchu uvedený význam,

b) sloučenina vzorce I se uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce II



10

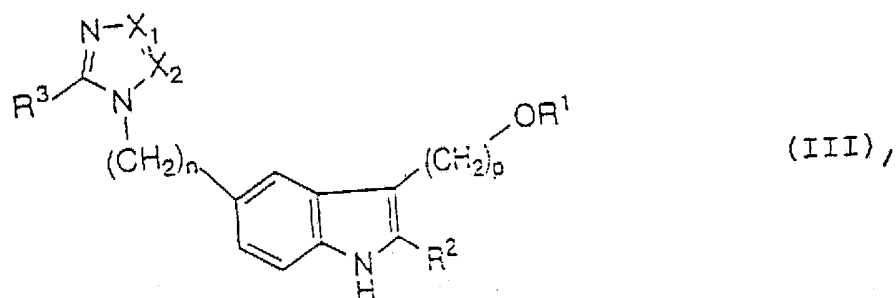
kde

R^1 znamená atom vodíku nebo silyl obecného vzorce SiR^a_3 , kde R^a nezávisle znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo fenyl; nebo tetrahydropyranyl a

15

R^2 znamená skupinu SiR^a_3 , kde R^a má svrchu uvedený význam a $p = 2$,

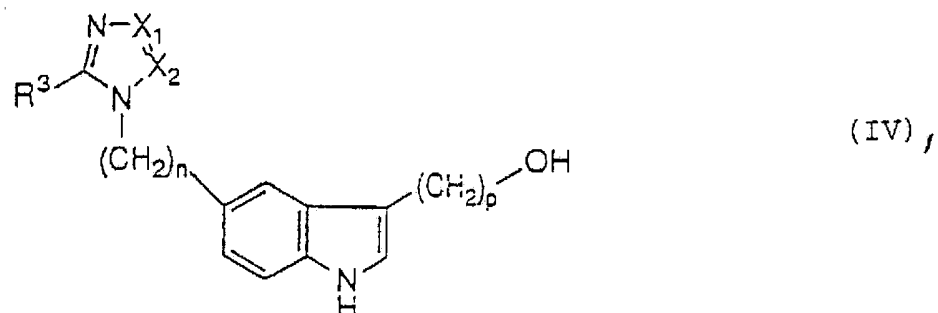
za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



20

kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam,

c) na sloučeninu vzorce III se působí slabou kyselinou za vzniku sloučeniny vzorce IV

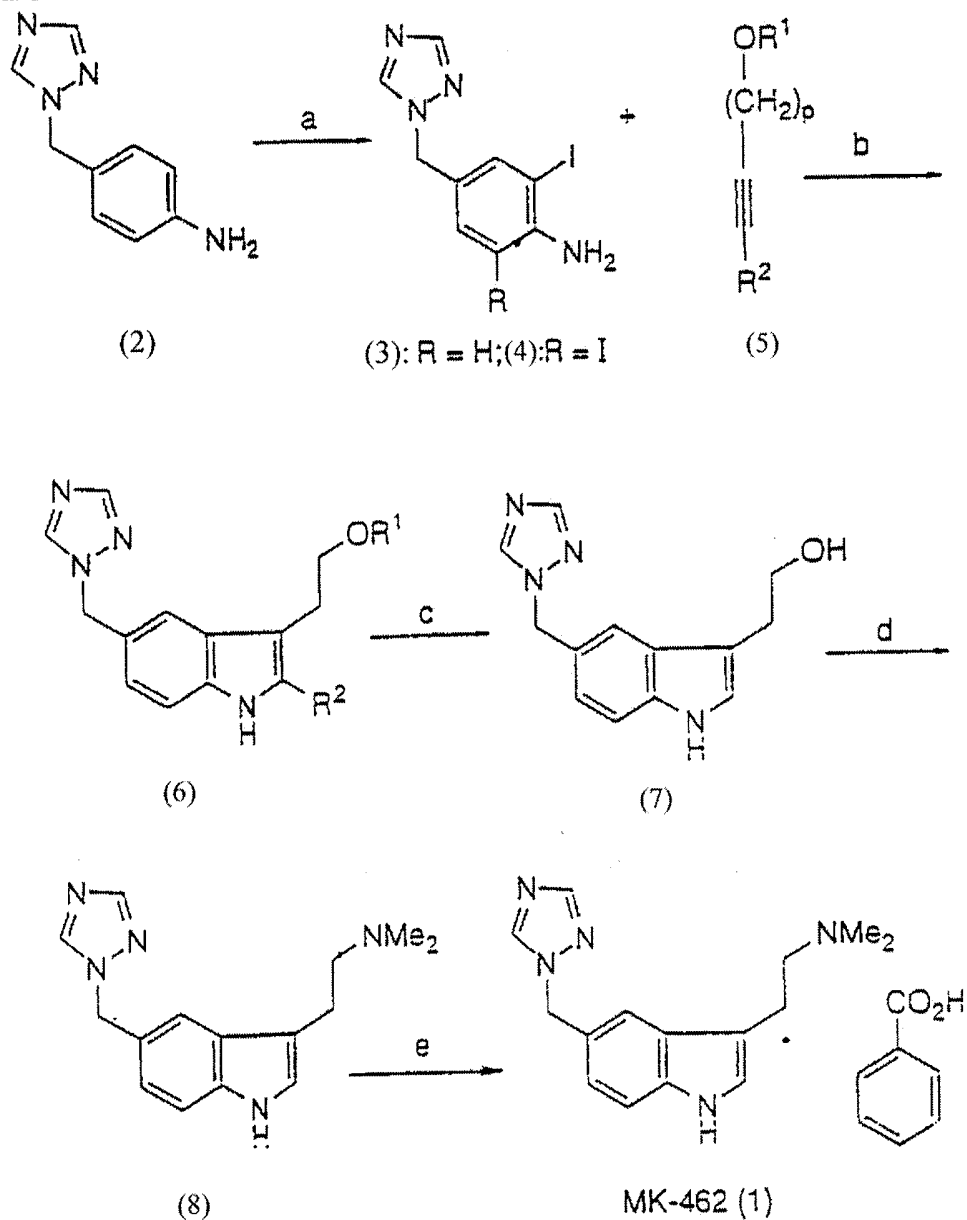


kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam a

- 5 d) sloučenina vzorce IV se uvede do styku nejprve s alkylsulfonfylchloridem a pak s dimethylaminem za vzniku sloučeniny vzorce V.

Syntézu MK-462 (1) je možno vyjádřit následujícím reakčním schématem:

Schéma 1



Reakční podmínky: a) ICl, CaCO₃, MeOH–H₂O; b) 2 % molární Pd(OAc)₂, Na₂CO₃, DMF, 100 °C; c) MeOH–HCl; d) i.MsCl, Et₃N, THF; ii. 40% HNMe₂; e) kys. benzoová, izopropanol, teplota místnosti.

5

Klíčovým prvkem syntézy je příprava tryptofolového prekursoru vzorce 7. Tuto látku je možno získat reakcí 3–jod–4–benzyltriazolu s příslušně chráněným butinolovým derivátem vzorce 5.

10

Syntéza MK–462 (1) začíná přípravou jodanilinu vzorce 3. 4–aminobenzyltriazol vzorce 2 je možno připravit ve třech stupních s celkovým výtěžkem > 90 % z 4–nitrobenzylbromidu a ze 4–amino–1,2,4–triazolu při použití modifikovaného postupu podle Astleforda a dalších (5). Reakcí sloučeniny vzorce 2 s ICl v přítomnosti CaCO₃ ve vodném methanolu se ve výtěžku 91 % získá 4–triazolyljodanilin vzorce 3. V množství 1 až 3 % vzniká rovněž dijodanilin vzorce 4. Množství jodu je však možno řídit, takže tento druhý produkt vzniká pomaleji a nedochází k přítomnosti příliš velkého množství jodu v reakční směsi.

15

Uzávěr kruhu reakcí jodanilinu vzorce 3 a butinolu vzorce 5 zcela neočekávaně probíhá v přítomnosti palladia jako katalyzátoru snadno a s dobrým výtěžkem i bez přítomnosti obvykle užívaných reakčních činidel, trifenyfosfinu, tetrabutylamoniumchloridu a chloridu lithného, přičemž nedochází k polymeraci triazolových skupin.

20

Byla také podrobněji studována vazba mezi jodanilinem vzorce 3 a různými deriváty 3–butin–1–olu, jak je dále shrnuto v tabulce 1. Bylo prokázáno, že aby nedošlo k vazbě na koncovém uhlíkovém atomu acetyleny, je nutno použít silylovou ochrannou skupinu 3. Silylová skupina byla navázána tvorbou dianiontu s BuLi s následným přidáním dvou ekvivalentů silylchloridu. V případě TBDMS–chráněného alkinu (*tert*–butyldimethylsilyl)alkinu, neočekávaně nedošlo k úplné bis–silylaci. Spíše vznikala směs sloučenin 5d a 5e v poměru 1:1. Bylo prokázáno, že alternativní O–ochrana by mohla být uskutečněna selektivní hydrolyzou O–silylové skupiny, například 5a je možno převést na 5b kvantitativně s použitím zředěné HCl ve vodném methanolu. Hydroxyskupinu ve sloučenině 5c je pak možno chránit skupinou TBDMS nebo THP za vzniku alkinů vzorce 5f a 5g v kvantitativním výtěžku.

25

30

Tabulka 1

Vliv ochrany butinolu na výtěžek vazby^a

35

Slouč.	Acetyleny	Výtěžek indolů
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 (60%)
6	5f R ¹ = TBDMS, R ² = TMS	6f (77%)
7	5g R ¹ = THP, R ² = TMS	6g (79%)

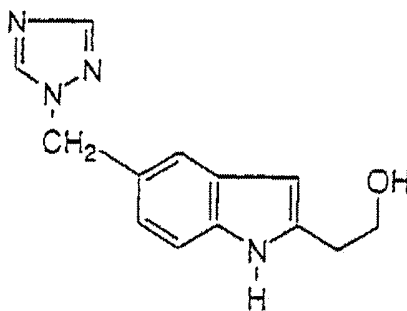
^a Podmínky: 2 % molární Pd(OAc)₂, Na₂CO₃, DMF, 100 °C; Poměr 3/5 = 1 : 1,05 – 1,2. Me = methyl, Et = ethyl, TBDMS = *tert*–butyldimethylsilyl, TMS = trimethylsilyl, TES = triethylsilyl, THP = tetrahydropyranyl.

40

Nejjednodušší derivát 5c se váže na jodanilin 3 za vzniku 2–TMS–indolu 6c ve výtěžku 56 % 6. Nežádoucí regioizomer 9 (5 %) se rovněž vytváří (viz dále vzorec). Tvoří se také jiné nežádoucí nečistoty. Skupina TMS je pravděpodobně za tvorbu těchto nečistot a za nízký výtěžek zodpovědná. Bylo neočekávaně zjištěno, že stálejší skupiny TES a TBDMS na alkinovém derivátu dávají vznik indolovým derivátům 6a a 6d (8) s vyšším výtěžkem, jak je zřejmé z tabulky 1. Přestože stálejší ochranná skupina na atomu uhlíku poskytuje lepší výsledky, reaguje větší molekula TBDMS–butinu podstatně pomaleji. Bylo proto zjištěno, že TES je zvláště výhodnou

45

ochrannou skupinou pro tuto specifickou syntézu vzhledem k tomu, že při jejím použití je možno dosáhnout přijatelné reakční rychlosti a současně dostatečné stálosti.



(9)

Desilylací směsí indolů 6a a 6b v MeOH–HCl se získá tryptofol 7 (8) v celkovém výtěžku 70 až 80 % po zpracování směsi a po krystalizaci (Schéma 1). Desilylací 2–silylovaných indolů je možno uskutečnit i jinými kyselinami, například alkankyselinami, působením AlCl_3 , kyseliny methansulfonové a jiných sulfonových kyselin. Bylo však prokázáno, že použitá směs MeOH–HCl je zřetelně výhodnější, zvláště s ohledem na životní prostředí. Přeměna sloučenin 3 a 5a na sloučeninu 7 se provádí přímo bez izolace sloučeniny vzorce 6. Při krystalizaci produktu 7 se regioizomer vzorce 9 (6 %) odstraní s matečným louhem.

Při přeměně sloučeniny vzorce 7 na MK–0462 (1) se nejprve vytvoří mesylát a pak se nahradí dimethylaminoskupinou za vzniku volné sloučeniny MK–0462 8 (8) ve výtěžku 79 %. Bylo neočekávaně prokázáno, že v případě mesylátu může dojít k polymeraci intermolekulární alkylací působením triazolu. Z tohoto důvodu se na mesylát přímo působí 40% dimethylaminem. Izolovaný tryptamin se pak čistí tak, že se k roztoku volné báze přidá roztok kyseliny benzoové, čímž se ve výtěžku 95 % získá MN–0462 jako benzoát.

Tento nový postup, založený na uzavření kruhu reakcí jodanilinu 3 a bis–TES–butinolu 5a je velmi účinný a na rozdíl od Fischerova postupu nevyžaduje chromatografické čištění výsledného produktu.

Literární citace a poznámky

1. Glennon, R. A.; Darmani, N. A.; Martin, B. R. *Life Sciences* 1991, 48, 2493.
- 25 2. (a) Fenium, W.; Humphrey, P. P. A. *Drug Dev. Res.* 1992, 26, 235; (b) Hopkins, S. J. *Drug of Today* 1992, 28, 155.
3. Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 6689.
4. (a) Wensbo, D.; Eriksson, Jeschke, T.; Annby, U.; Gronowitz, S.; Cohen, L. A. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 2823. (b) Wensbo, D.; Eriksson, Jeschke, T.; Annby, U.; Gronowitz, S.; Cohen, L. A. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6471.
- 30 5. Astleford, B. A.; Goe, G. L.; Keay, J. G.; Scriven, E. F. V. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 731–732.
6. a) Sloučenina 5c byla získána z Farchan Laboratories.
b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ byl získán od Johnson–Matthey.
- 35 8. Všechny nové látky byly charakterizovány ^1H NMR a ^{13}C NMR spektrem a elementární analýzou. Dále jsou uvedeny vybrané údaje (^1H NMR při 250 MHz a ^{13}C NMR při 62,5 MHz).
- 40 Indol 6b: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,90 (m, 15 H), 1,60 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,09 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,85 (dt, $J = 7,9, 5,2$ Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,10 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,10 (s, 1H); ^{13}C NMR

(MeOH- d_4) δ 152,1, 144,5, 140,5, 134,0, 130,3, 126,2, 123,0, 122,3, 119,9, 112,7, 64,5, 55,3, 30,9, 7,9, 4,6;

Analýza pro $C_{19}H_{27}N_5O$

5 Vypočteno: C 64,18 H 7,66 N 15,76 %
Nalezeno: C 63,81 H 7,87 N 16,15 %

10 Tryptotol 7: 1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,63 (dt, $J = 7,4, 5,3$ Hz, 2H), 4,65 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 7,00 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,85 (s, 1H); ^{13}C NMR (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;

Teplota tání: 131 až 132 °C

Analýza pro $C_{13}H_{14}N_4O$

15 Vypočteno: C 64,44 H 5,82 N 23,12 %
Nalezeno: C 64,38 H 5,85 N 23,28 %

20 Tryptamin 8: (DMSO- d_6) δ 2,34 (s, 6H), 2,63 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,49 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 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;

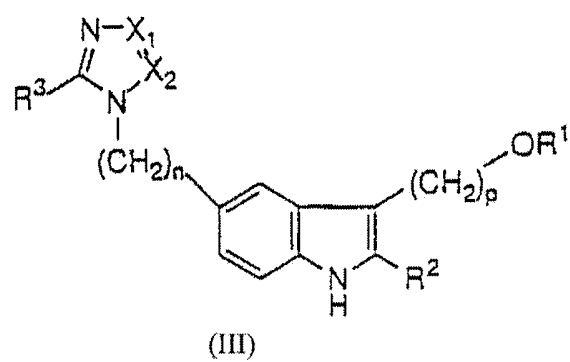
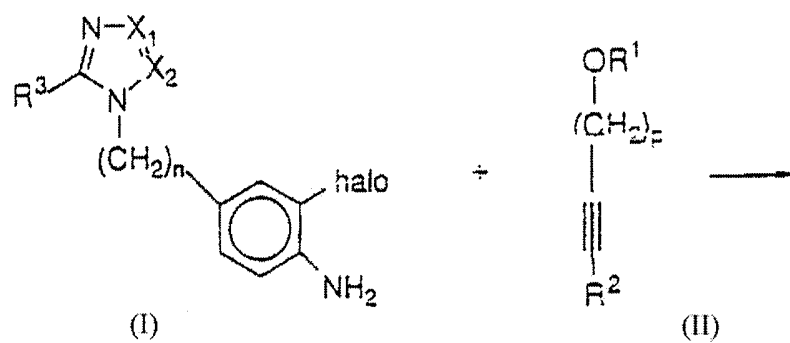
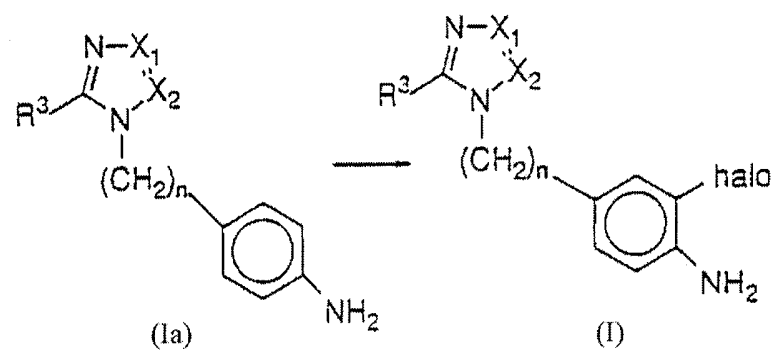
Teplota tání: 120 až 121 °C

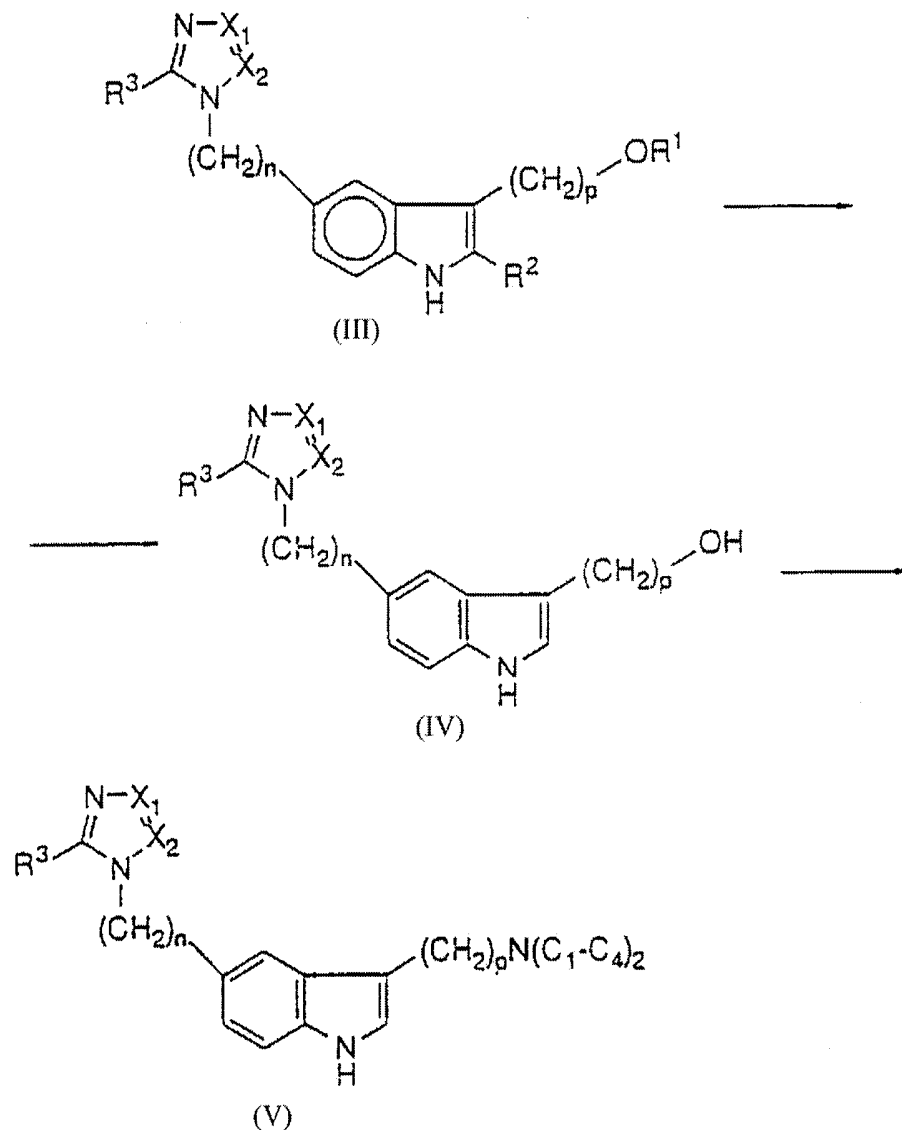
Analýza pro $C_{15}H_{19}N_5$

25 Vypočteno: C 66,89 H 7,11 N 26,00 %
Nalezeno: C 66,89 H 7,20 N 26,04 %

30 Svrchu popsaná syntéza, specifická pro sloučeninu MK-462 může být rozšířena na další účinné analogy, které obsahují v poloze 5 indolového kruhu imidazolovou, triazolovou nebo tetrazolovou skupinu, vázanou přes atom dusíku kruhu, přes methylenovou skupinu nebo přímo v poloze 5, jak je znázorněno následujícím reakčním schématem:

Reakční schéma





V počátečním stupni postupu se sloučenina vzorce Ia nechá reagovat s halogenačním činidlem za vzniku sloučeniny vzorce I při teplotě -10 až 10 °C ve vhodném rozpouštědle a v přítomnosti vhodného přijemce protonů.

Jako halogenační činidlo lze užít například ICl, N-jodsukcinimid, N-bromsukcinimid apod. „Halo“ znamená Br nebo I.

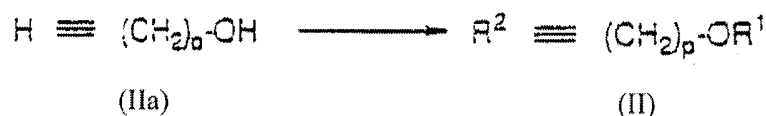
Ve schématu n znamená 0 nebo 1 a p znamená 1, 2, 3 nebo 4.

Jako rozpouštědlo je v tomto stupni možno použít MeOH, MeOH – H₂O, EtOH, THF – H₂O, CH₂Cl₂ a podobně, výhodným rozpouštědlem je 95% methanol ve vodě.

Jako vhodné přijemce protonů je možno uvést CaCO₃, K₂CO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃, LiOH, KOH, NaOH, NaHCO₃ a podobně. V případě použití N-bromsukcinimidu nebo N-jodsukcinimidu není nutno použít další akceptor protonů.

Vhodnými reakčními podmínkami pro halogenační stupeň je použití 95% methanolu ve vodě jako rozpouštědla při teplotě 0 °C, reakce se provádí za atmosférického tlaku v atmosféře inertního plynu, například bezvodého dusíku a v přítomnosti uhličitanu vápenatého.

Sloučenina vzorce II, chráněný alkinol, se připraví reakcí výchozího 1-alkinolu vzorce IIa, například 2-propin-1-olu (propargylalkoholu), 3-butin-1-olu, 4-pentin-1-olu nebo 5-hexin-1-olu podle schématu



kde p znamená celé číslo 1 až 4

ve vhodném inertním organickém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, dioxanu, diethyletheru, 1,2-dimethoxyethanu a podobně v bezvodé atmosféře, například v atmosféře bezvodého dusíku, při teplotě -50 až -10 °C, s mírným přebytkem *n*-butyllithia, například 2,1 mol na 1 mol alkinolu po dostatečnou dobu, například 2 až 8 hodin k úplné tvorbě dilithného aniontu alkinolu. Pak se naváže ochranná skupina tak, že se přidá prekurzor, například chlortrimethylsilan, rovněž v mírném přebytku přibližně 2,1 mol na 1 mol lithného dianiontu alkinolu a směs se míchá 1 až 4 hodiny k ukončení reakce. Reakční směs se pak zpracovává běžným způsobem, čímž se získá alkinol obecného vzorce II s dvěma ochrannými skupinami.

Ochrannou skupinu R^1 je možno selektivně odstranit hydrolyzou v mírně kyselém prostředí, například působením směsi 2N HCl/MeOH při teplotě nižší než 30 °C, například 0 až 30 °C, s následnou izolací výsledného produktu. Výsledný alkohol je pak možno selektivně chránit další ochrannou skupinou svrchu popsaným způsobem za vzniku derivátu vzorce II, v němž R^1 a R^2 jsou odlišné ochranné skupiny.

Jako silylační činidla je možno použít obecně halogenované silany s třemi uhlovodíkovými zbytky, například chlortriethylsilan.

Tetrahydropyranylovou ochrannou skupinu THP je možno navázat tak, že se jako prekurzor použije dihydropyran v přítomnosti katalyzátoru kyselé povahy, například sloučeniny $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_2\text{OH}$ k převedení alkinolu na THP-ether.

Sloučenina vzorce I se pak naváže na sloučeninu II za vzniku sloučeniny vzorce III. Jde o reakci, katalyzovanou palladiem a prováděnou v bezvodém organickém rozpouštědle, obsahujícím rozpustný katalyzátor na bázi palladia a v přítomnosti akceptoru protonů ze skupiny aromatických aminů, alkylaminů nebo anorganických bází, které nejsou jedem pro katalyzátor, při teplotě 70 až 120 °C.

Ve sloučenině vzorce III znamená R^3 atom vodíku nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, *n*-propyl, izopropyl, *n*-butyl, *sek*-butyl a *terc*-butyl.

R^1 znamená atom vodíku nebo ochrannou skupinu na hydroxyskupině, která se volí ze silylových sloučenin obecného vzorce SiR^a_3 , kde R^a nezávisle znamenají alkylové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku ve svrchu uvedeném významu, nebo fenylový zbytek, ochrannou skupinou může být také tetrahydropyranyl.

Jako příklady zbytků SiR^a_3 je možno uvést trimethylsilyl, triethylsilyl, tributylsilyl, trifenylsilyl, dimethyl-*terc*-butylsilyl, dimethylfenylsilyl, difenylmethylsilyl, triizopropylsilyl a podobně.

R je ochranná skupina pro koncový atom uhlíku acetylenu a má rovněž svrchu uvedenou strukturu SiR^a_3 .

Ochranné skupiny R^1 i R^2 je možno odstranit hydrolyzou v mírně kyselém prostředí, například působením 2N HCl/MeOH v objemovém poměru 1 : 1 po dobu 1 až 24 hodin při teplotě 0 až 30 °C, tímto způsobem dojde k úplnému odstranění obou ochranných skupin.

- 5 Pro tuto reakci je nutno použít organické rozpouštědlo, v němž jsou rozpustné sloučeniny I i II a také katalyzátor na bázi platiny, mimoto musí být rozpouštědlo s těmito látkami kompatibilní a inertní za reakčních podmínek.

- 10 Z vhodných rozpouštědel je možno uvést N,N-dialkanamidy o 1 až 4 atomech uhlíku v jednom a 1 až 2 atomech uhlíku ve druhém alkylovém zbytku, lineární ethery o 4 až 8 atomech uhlíku, cyklické mono- nebo diethery o 4 až 6 atomech uhlíku, dialkoxaethany o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkoxylové skupině, aromatické uhlovodíky o 6 až 10 atomech uhlíku, mono- nebo dichloralkany o 1 až 4 atomech uhlíku, alkylnitrily a podobně a směsi těchto látek.

- 15 Jako příklady vhodných rozpouštědel je možno uvést dimethylformamid, dimethylacetamid, diethylether, dipropylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan, benzen, toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen, acetonitril, propionitril a podobně nebo směsi těchto látek.

- 20 Teplota pro tuto reakci se pohybuje v rozmezí 70 až 120 °C. Vhodná teplota je 90 až 110 °C. Obvykle se reakce provádí v atmosféře bezvodého dusíku za atmosférického tlaku.

- 25 Katalyzátor na bázi palladia, jehož se při reakci užije, je možno volit z následující skupiny látek: alkanoáty, acetonáty, nebo halogenidy palladia, jeho halogenidové nebo benzyldenacetonové komplexy a podobně. Z jednotlivých sloučenin je možno uvést octan nebo acetylacetonát palladnatý, Pd(O)bis-dibenzylidenaceton, bromid, chlorid, jodid, síran nebo trifluoracetát palladnatý, Pd(II)Cl₂(CH₃CN)₂ a podobně. Výhodným katalyzátorem je octan palladnatý.

- 30 Katalyzátor na bázi palladia se užije v množství 0,5 až 5 % molárních, vztaženo na množství jodanilinu vzorce I, výhodné rozmezí je 2 až 3 % molární rozpustného katalyzátoru na bázi palladia, vztaženo na jodanilin vzorce I.

- 35 Příjemce protonů, použitelný v tomto stupni je bazická sloučenina, organická nebo anorganická, která není jedem pro katalyzátor. Pod tímto pojmem se rozumí taková interakce s katalyzátorem, při níž dochází k inhibici katalytického účinku a k zábraně uzavření kruhu ve sloučenině I působením sloučeniny II.

- 40 Vhodným příjemce protonů jsou alkylaminy, aromatické aminy, heterocyklické aminy, a také uhličitany, hydrogenuhličitany, fosfáty, hydrogenfosfáty a podobné soli alkylických kovů a kovů alkylických zemin.

- 45 Z jednotlivých použitelných sloučenin je možno uvést uhličitán lithný, sodný nebo draselný, hydrogenuhličitán sodný nebo draselný, uhličitán vápenatý, triethylamin, diizopropylethylamin, pyridin, N,N-dimethylanilin, 4-dimethylaminopyridin a podobně.

- 50 Ochranné skupiny ve významu R^1 a R^2 je ze sloučeniny obecného vzorce III možno odstranit hydrolyzou v mírně kyselém prostředí bez izolace sloučeniny III. Po ukončeném uzavření kruhu se rozpouštědlo obvykle odpaří za sníženého tlaku. Ke koncentrátu sloučeniny vzorce III se při teplotě místnosti přidá směs 2N HCl/MeOH v objemovém poměru 1 : 1 a pak se směs míchá při teplotě nižší než 30 °C, například 0 až 30 °C po dobu 2 až 4 hodiny k úplnému odstranění ochranných skupin R^1 a R^2 za získání sloučeniny vzorce IV.

Náhrada hydroxylové skupiny ve sloučenině IV dialkylaminem za vzniku sloučeniny V se obvykle provádí ve dvou stupních v jedné reakční nádobě.

Alkohol vzorce IV je možno nechat reagovat s mesylchloridem $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ a podobně v bezvodém organickém rozpouštědle jako tetrahydrofuranu, dioxanu, diethyletheru, 1,2-dimethoxyethanu, dichlormethanu apod. při teplotě -30 až -10 °C v atmosféře bezvodého dusíku v přítomnosti příjemce protonů ze skupiny rozpustných alifatických nebo aromatických aminů, jako jsou triethylamin, pyridin, diethylmethylamin, diizopropylethylamin, tributylamin, 4-dimethylamino-pyridin apod. za vzniku mesylátu nebo sulfonátu jako meziprojektu in situ.

Dialkylaminový analog V je možno získat jednoduchým přidáním dialkylaminu do reakční nádoby s obsahem mesylátu, pak se směs míchá 1 hodinu při teplotě místnosti.

Získaná sloučenina V může být izolována nebo je možno ji nechat reagovat s farmaceuticky přijatelnou kyselinou, jako HCl, H_2SO_4 , kyselinou benzoovou, jantarovou, mléčnou, maleinovou a podobně za vzniku odpovídající adiční soli s touto kyselinou.

Příkladem sloučenin vzorce V jsou následující látky:

- N,N-Dimethyl-2-[5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin
- N,N-Dimethyl-2-[5-(1,3-imidazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin
- N,N-Dimethyl-2-[5-(5-methyl-1,2,3,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin
- N,N-Dimethyl-2-[5-(1,3,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin
- N,N-Dimethyl-2-[5-(1,3,4-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]ethylamin
- N,N-Diethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin
- N,N-Diethyl-2-[5-(1,3-imidazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin
- N,N-Diethyl-2-[5-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin
- N,N-Diethyl-2-[5-(1,3,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin
- N,N-Diethyl-2-[5-(1,3,4-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]ethylamin
- N,N-Dimethyl-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]methylamin
- N,N-Dimethyl-[5-(1,3-imidazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]methylamin
- N,N-Dimethyl-[5-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]methylamin
- N,N-Dimethyl-[5-(1,3,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]methylamin
- N,N-Dimethyl-[5-(1,3,4-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]methylamin
- N,N-Diethyl-3-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]propylamin
- N,N-Dimethyl-3-[5-(1,3-imidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]propylamin
- N,N-Diethyl-3-[5-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]propylamin
- N,N-Dimethyl-3-[5-(1,3,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]propylamin
- N,N-Diethyl-3-[5-(1,3,4-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]propylamin
- N,N-Dimethyl-4-[5-(3-methyl-1,2,4,5-tetrazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]butylamin
- N,N-Dimethyl-4-[5-(2-ethyl-1,3-ethyl-imidazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]butylamin
- N,N-Dimethyl-4-[5-(5-ethyl-1,2,3,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]butylamin
- N,N-Dimethyl-4-[5-(2-methyl-1,3,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]butylamin
- N,N-Dimethyl-4-[5-(2-ethyl-1,3,4-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]butylamin.

Zahrnuty jsou také alkoholové analogy uvedených aminů, včetně následujících látek:

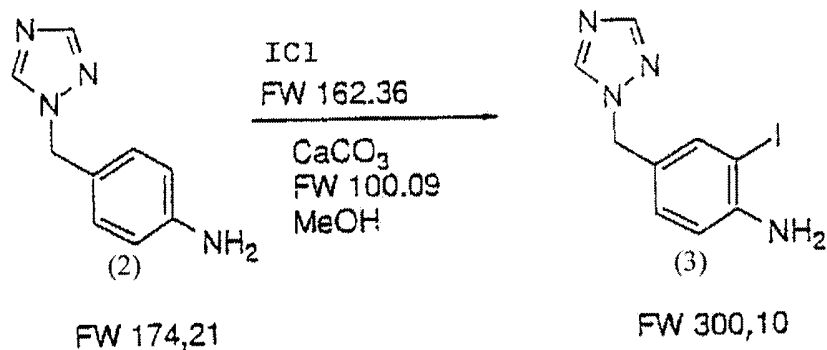
- 2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylalkohol
- 2-[5-(1,3-imidazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylalkohol

- 2-[5-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylalkohol
 2-[5-(1,3,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylalkohol
 2-[5-(1,3,4-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]ethylalkohol
 [5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-methylalkohol
 5 3-[5-(1,3-imidazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]propylalkohol
 4-[5-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]butylalkohol
 2-[5-(2-methyl-1,3,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylalkohol
 2-[5-(5-methyl-1,3,4-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]ethylalkohol.
- 10 Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

15 Příklad 1

Stupeň 1: Příprava jodanilinu 3



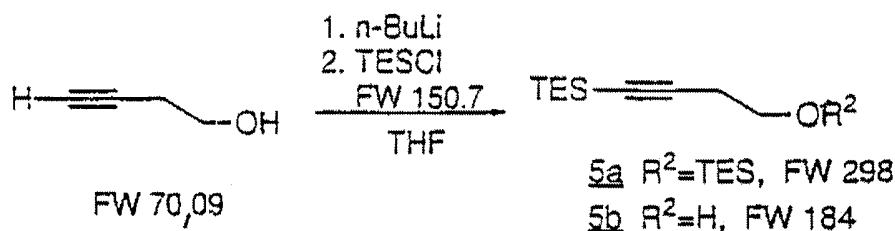
FW = molekulová hmotnost podle strukturního vzorce

Materiály	Množství	mol	molekulová hmotnost
anilin vzorce 2	30,0 g	0,17	174,21
ICl	30,3 g	0,19	162,3
uhličitan vápenatý	34,0 g	0,34	100,09
methanol	240,0 ml		
ethylacetát	350,0 ml		

- 20 Ke směsi 34 g, 0,34 mol práškového uhličitanu vápenatého a 30,0 g, 0,17 mol anilinu vzorce 2 ve 240 ml methanolu a 12 ml vody se při teplotě 0 °C pod dusíkem přidá roztok 30,3 g, 0,19 mol ICl ve 120 ml methanolu v průběhu 0,5 h.
- 25 Směs se zahřeje na teplotu místnosti a pak se přidá 5 ml roztoku thiosíranu sodného, nasyceného na 50 %. Pak se směs ještě 30 minut míchá. Pevný podíl se odfiltruje a promyje se 100 ml ethylacetátu.
- 30 Filtrát se odpaří ve vakuu na objem 100 ml, zředí se 250 ml ethylacetátu, promyje se 200 ml thiosíranu sodného, nasyceného na 50 %, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentruje na objem 100 ml. Pak se přidají hexany k vysrážení jodanilinu vzorce 3, který se získá ve výtěžku 91 % jako 48,5 g bleděhnědé pevné látky.

Překrystalováním 24 g jodanilinu vzorce 3 z ethanolu se ve výtěžku 60 % získá 14,5 g jodanilinu vzorce 3 ve formě bílého prášku s teplotou tání 114 až 225 °C.

Stupeň 2: Ochrana butinolu – bis-triethylbutinol vzorce 5a



5

Materiály	Množství	Mol	Molekulová hmotn.
3-butin-1-ol	958,5 g	13,68	70,09
n-BuLi (1,6 M v hexanu)	17,1 l	27,36	64,06
chlortriethylsilan	4,218 kg	28,04	150,73
THF	15,9 l		
heptan	20,0 l		
uhličitan sodný (1% vodný roztok)	90,0 g	0,85	105,99
voda	30,4 l		

10

15,9 litru bezvodého THF se vloží do baňky, opatřené mechanickým míchadlem a termočlánkem, v dusíkové atmosféře a pak se přidá ještě 958,5 g, 13,68 mol 3-butin-1-olu. Pak se směs zchladí na teplotu -30 °C a v průběhu 4 hodin se po kapkách přidá 17,1 litru, 27,36 mol n-BuLi, přičemž se teplota směsi udržuje pod -20 °C.

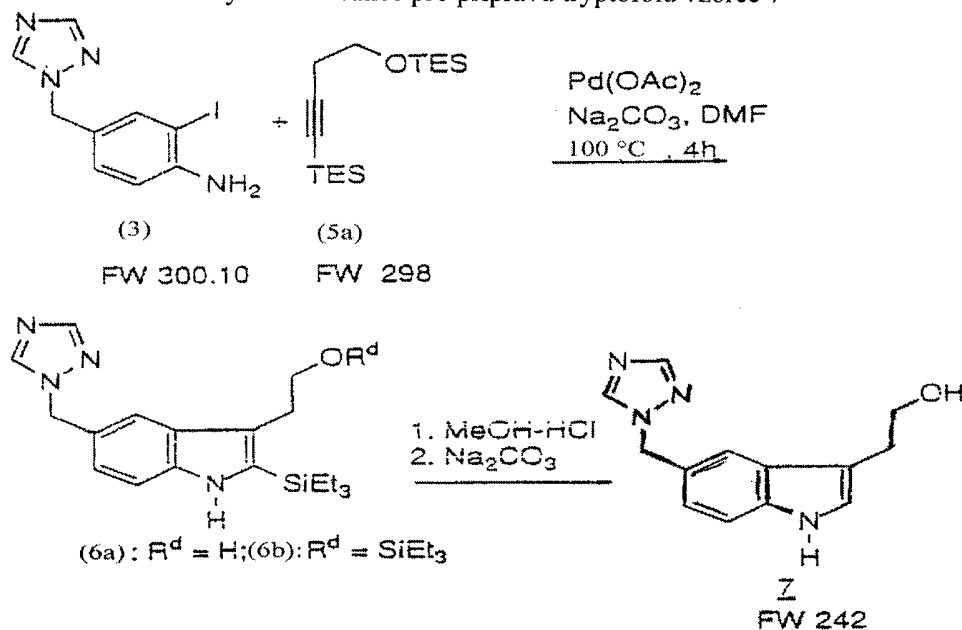
15

Při teplotě -20 °C se směs nechá stát ještě 1,2 h. Pak se v průběhu 55 až 60 minut po kapkách přidá 4,218 kg, 26,04 mol chlortriethylsilanu, přičemž teplota směsi se udržuje pod -10 °C. Pak se směs nechá zteplat na teplotu místnosti. Reakce je ukončena po době 1,5 hodiny při teplotě přibližně 22 °C.

20

Pak se roztok zchladí na teplotu -10 °C a v průběhu 25 minut se při teplotě nižší než 0 °C přidá 8,4 litru 1% vodného roztoku uhličitanu sodného. Pak se přidá ještě 10 litrů heptanu a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje 10 litry heptanu. Organické vrstvy se spojí, promyjí se 22 litry vody a pak se odpaří na bledě oranžověžlutý olej, čímž se ve výtěžku 98,1 % získá produkt vzorce 5a, čistota produktu je 93,8 % hmotnostních.

Stupeň 3: Palladiem katalyzovaná reakce pro přípravu tryptofolu vzorce 7



Materiály	Množství	mMol	Molekulová hmotn.
Jodanilin vzorce 3	9 g	30	300,1
bis-TES-butinol 5a (40 % hm.)	24,5 g	31,5	298
Octan palladnatý	134,4 mg	0,6	224,5
Uhličitan sodný v prášku	15,9 g	150,0	105,9
Dimethylformamid	120 ml		
Solka-Floc	2 g		
Izopropylacetát	365 ml		
Voda	100 ml		
Methanol	35 ml		
2N HCl	30 ml		
Heptan	70 ml		
Nasycený H_2CO_3	24 ml		
Darco G-60	0,5 g		
IPAc/heptan (1:2)	36 ml		

5 Ke 12 ml dimethylformamidu se přidá roztok bis-TES-butinolu vzorce 5a v heptanu (24,5 g, 31,5 mmol, 40 % hmotn.). Směs se odpaří ve vakuu na objem 22 ml. Ke koncentrátu se přidá 78 ml dimethylformamidu, 9 g, 30 mmol jodanilinu a 15,9 g, 0,15 mol práškového uhličitanu sodného. Pak se směs zbaví plynů snížením tlaku za současného promytí plynným dusíkem.

10 Pak se přidá ještě 134,4 mg, 0,6 mmol octanu paladnatého a směs se 4 hodiny zahřívá na 100 °C.

Výsledná směs se zchladí na teplotu místnosti a pak se zfiltruje přes Solka-Floc. Filtrační koláč se promyje 30 ml dimethylformamidu. Filtrát a promývací kapalina se spojí a oddestilují při tlaku 3,5 kPa (teplota varu DMF je 67 °C) na objem přibližně 25 ml, odstraní se přibližně 100 ml destilátu. Pak se ke zbytku po destilaci přidá 150 ml izopropylacetátu IPAc a 50 ml vody, výsledná směs se zfiltruje přes 2 g Solka-Floc a filtrační koláč se promyje 15 ml izopropylacetátu. Filtráty se spojí, promyjí se 50 ml vody a pak se odpaří na objem 50 ml.

20 Pak se koncentrát zředí 35 ml methanolu a 30 ml, 2 ekvivalenty 2N HCl se přidají v průměru 20 minut, přičemž teplota reakční směsi se udržuje pod 30 °C. Směs se nechá stát při teplotě místnosti ještě 2 hodiny k ukončení reakce.

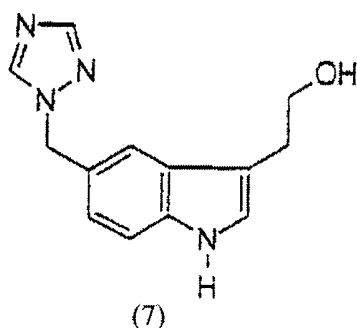
Přidá se 36 ml heptanu a vrstva heptanu a izopropylacetátu se oddělí. Vrstva methanolu a vody, která obsahuje výsledný produkt vzorce 7 se odpaří ve vakuu na objem 65 ml za současného odstranění 20 ml methanolu.

5

Ke směsi se přidá 50 ml izopropylacetátu. Směs se zchladí na teplotu 18 °C a pak se přidá v průběhu 10 minut 24 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného. Pak se ke směsi přidá ještě 50 ml izopropylacetátu. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se 100 ml izopropylacetátu. Organické roztoky se spojí (200 ml) a přidá se 0,5 g Darco G-60. Směs se 5 hodin míchá a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří na objem 100 ml, čímž vznikne jemná suspenze, pak se přidá ještě 34 ml heptanu. Suspenze se nechá 1 hodinu stát při teplotě místnosti. Pevný podíl se odfiltruje a promyje se 36 ml směsi heptanu a izopropylacetátu 2 : 1. Produkt se pak suší, čímž se ve výtěžku 75 % získá 5,5 g tryptofolu vzorce 7. Hodnoty NMR-spektra a analýza C, H a N byly uvedena svrchu.

15

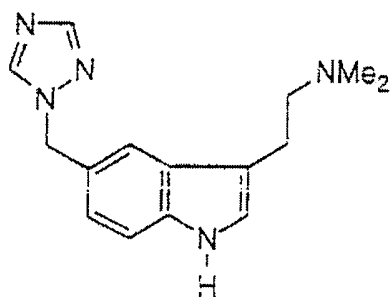
Stupeň 4: Volná báze MK-0462



FW 242

1. MsCl, FW 114,55
Et3N, FW 101,19

2. 40% HNMe2
FW 45,09



MK-462 volná báze (8)

FW 269,35

Materiály	Množství	Mol	Molekulová hmotn.
Tryptofol 7	4,87 g	0,0201	242,28
Methansulfonylchlorid	2,30 g	0,0201	114,55
Triethylamin	2,64 g	0,0261	101,19
Tetrahydrofuran	97 ml		
vodný dimethylamin (40 % hmotnostních)	49 ml	0,39	45,09
nasycený vodný K ₂ CO ₃	15 ml		
Izopropylacetát	100 ml		
Darco G-60	0,48 g		
Heptan	64 ml		

4,87 g tryptofolu vzorce 7 se uvede do suspenze v 97 ml bezvodého tetrahydrofuranu a pak se přidá 2,64 g, 26,1 mmol vysušeného triethylaminu. Suspenze se zchladí na teplotu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a v průběhu 45 minut se při teplotě nižší než $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá 2,30 g, 20,1 mmol methansulfonylchloridu. Pak se reakční směs nechá stát 30 minut při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

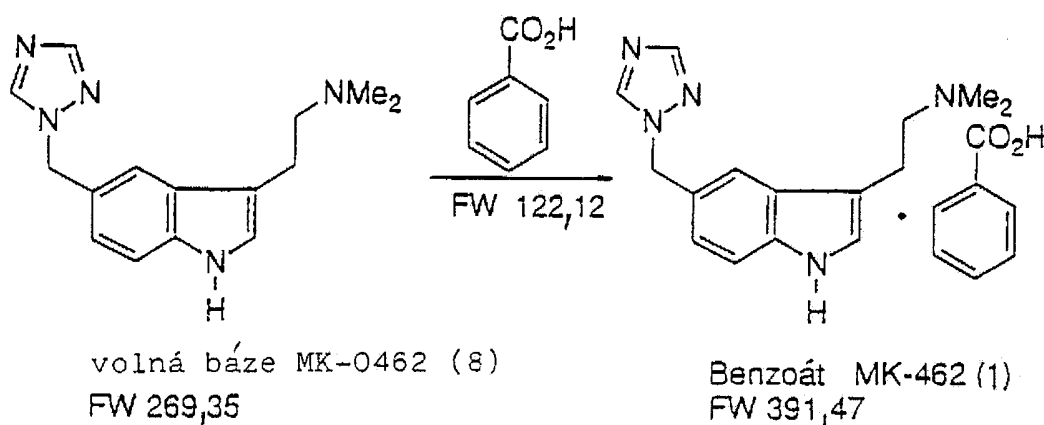
Pak se suspenze zfiltruje při teplotě nižší než $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ a filtrační koláč se promyje 25 ml chladného bezvodého tetrahydrofuranu.

Filtráty se spojí a přidá se 49 ml vodného roztoku dimethylaminu s koncentrací 40 % hmotnostních (0,39 mol). Pak se reakční směs nechá zteplat na teplotu místnosti.

Většina THF se oddestiluje ve vakuu při teplotě nižší než $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ na konečný objem 60 ml. Přidá se 50 ml izopropylacetátu a 5 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu draselného. Vrstvy se dobře promísí a pak se oddělí. Vodná vrstva se pak extrahuje 50 ml izopropylacetátu.

Organické vrstvy se spojí a promyjí 10 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu draselného. Ke zředěné organické vrstvě se přidá 20 ml izopropylacetátu a roztok se vysuší varem pod zpětným chladičem při použití dean/Starkova přístroje. Pak se roztok zchladí a přidá se 0,5 g Darco G-60 na dobu 60 minut, načež se směs zfiltruje. Filtrát se odpaří destilací ve vakuu na objem 20 ml, přidá se očkovací materiál a pak se krystalizace nechá probíhat více než 1 hodinu. Po této době se přidá 64 ml heptanu a suspenze se zchladí na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po další hodině se suspenze zfiltruje. Produkt se promyje 2 x 10 ml chladné směsi heptanu a diizopropylacetátu 4 : 1 a vysuší ve vakuu při teplotě $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. MK-0462 jako volná báze se získá ve výtěžku 73 % jako 4,30 g krémově zbarvené pevné látky. Hodnoty NMR spektra a výsledky analýzy C, H a N byly uvedeny svrchu.

Stupeň 5: tvorba benzoátu MK-0462



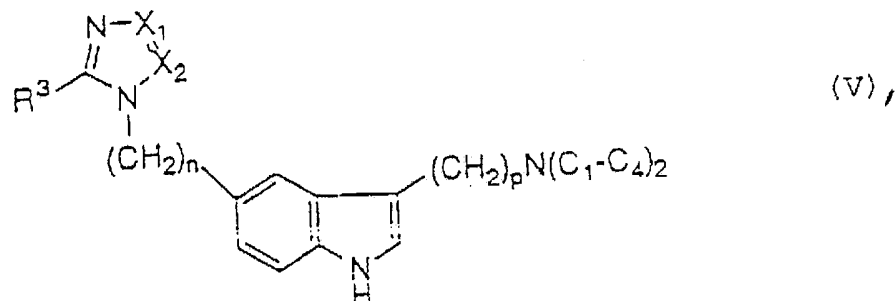
Materiály	Množství	mMol	Molekulová hmotn.
MK-0462, volná báze (čistota 89 % hmotn.)	10 g	33,0	269,35
Kyselina benzoová	4,5 g	36,8	122,12
Izopropanol	80 ml		
Izopropylacetát	30 ml		

K roztoku 10 g, volné báze MK-0462 s čistotou 89 % hmotnostních v 80 ml izopropylalkoholu se při teplotě místnosti přidá roztok 4,5 g, 36,8 mmol kyseliny benzoové ve 20 ml izopropylacetátu v průběhu 10 minut. Směs se nechá stát půl hodiny při teplotě místnosti, pak se zchladí na teplotu $0\text{ až }5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a zfiltruje. Filtrační koláč se promyje 10 ml izopropylacetátu a vysuší, čímž se ve výtěžku 96 % získá surový benzoát MK-0462 (13,1 g, čistota 95 % hmotn.). Po překrystalování z ethanolu se získá čistá pevná látka. Elementární analýza a NMR-spektrum byly v souladu s předpokládanou strukturou produktu.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Způsob výroby triazolyltryptaminového derivátu obecného vzorce V

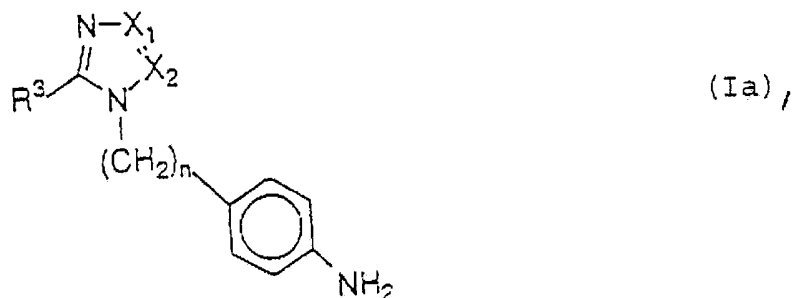


kde

10 R^3 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, X_1 znamená $-CH$, X_2 znamená N, $p = 2$, $n = 0$ nebo 1,

15

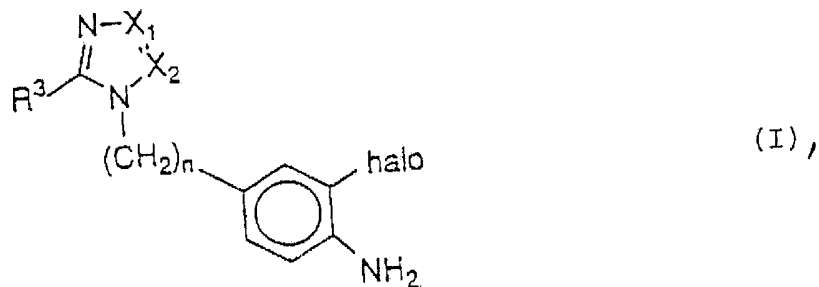
ze sloučeniny vzorce Ia



kde

 R^3 , X_1 , X_2 a n mají svrchu uvedený význam,20 **vyznačující se tím, že se**

a) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce Ia s jodačným činidlem za vzniku sloučeniny vzorce I



25 kde

 X_1 , X_2 , R^3 a n mají svrchu uvedený význam,

b) sloučenina vzorce I se uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce II



kde

R^1 znamená atom vodíku nebo silyl obecného vzorce SiR^a_3 ,

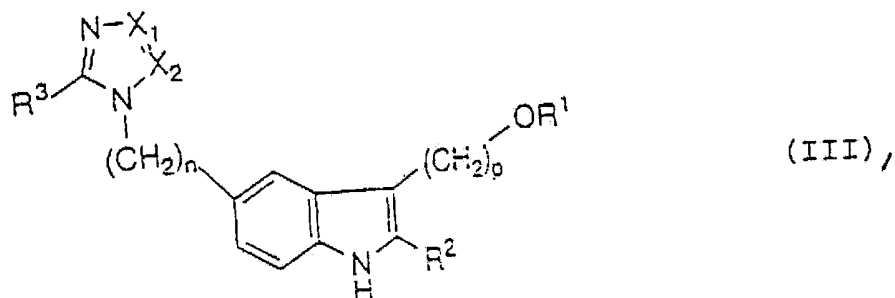
5 kde R^a nezávisle znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo fenyl;

nebo tetrahydropyranyl a

R^2 znamená skupinu SiR^a_3 , kde R^a má svrchu uvedený význam a

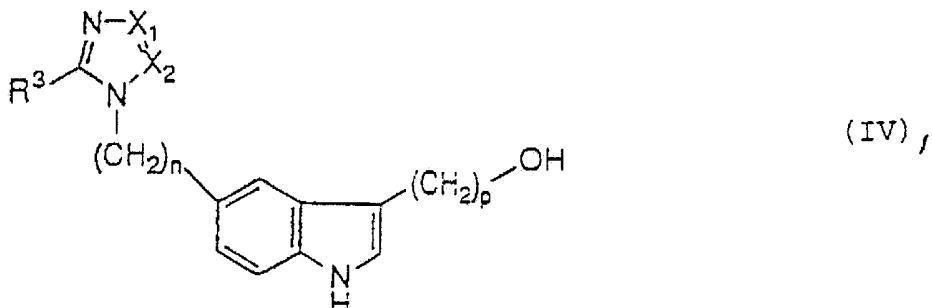
10 $p = 2$,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam,

15 c) na sloučeninu vzorce III se působí slabou kyselinou za vzniku sloučeniny vzorce IV



kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam a

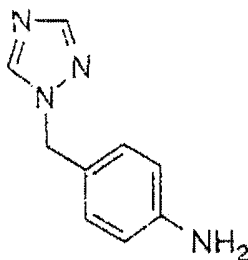
20 d) sloučenina vzorce IV se uvede do styku nejprve s alkylsulfonylchloridem a pak s dimethylaminem za vzniku sloučeniny vzorce V.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako zbytek ve významu SiR^a_3 užije trimethylsilyl, triethylsilyl, tributylsilyl, trifenylsilyl, dimethyl-terc.butylsilyl, dimethyl-fenylsilyl, difenylmethylsilyl nebo triizopropylsilyl.

25

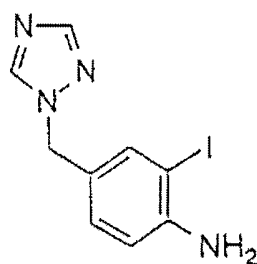
3. Způsob podle nároku 1, při němž se reakce sloučeniny vzorce I se sloučeninou obecného vzorce II na sloučeninu vzorce III provádí v organickém rozpouštědle ze skupiny N,N-dialkan-

- amidů o 1 až 4 atomech uhlíku v jedné a 1 až 2 atomech uhlíku ve druhé alkylové skupině, lineárních etherů o 4 až 8 atomech uhlíku, cyklických mono- nebo dietherů o 4 až 6 atomech uhlíku, dialkoxyethanů o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkoxy skupině, aromatických uhlovodíků o 1 až 10 atomech uhlíku, mono- nebo dichlorovaných alkanů o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkylnitrilů o 1 až 4 atomech uhlíku při teplotě 70 až 120 °C v přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia, rozpustného v tomto rozpouštědle, a v přítomnosti anorganického nebo organického aminu jako příjemce protonu, to znamená látky pro vazbu kyseliny, která s katalyzátorem chemicky nereaguje, **vyznačující se tím**, že se postup provádí v nepřítomnosti trifenyfosfinu, chloridu lithného a tetrabutylamoniumchloridu.
4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že se jako rozpouštědlo užije dimethylformamid.
5. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že se reakce provádí při teplotě 90 až 110 °C.
6. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že se jako katalyzátor na bázi palladia užije alkoxid, halogenid nebo acetonát palladia, nebo komplex halogenidu palladia nebo benzyldenacetonu s palladiem.
7. Způsob podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že se jako katalyzátor užije acetát palladia.
8. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že se katalyzátor na bázi palladia užije v množství 0,5 až 5 % molárních, vztaženo na množství sloučeniny obecného vzorce I.
9. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že se příjemce protonů volí z uhličitany lithného, sodného, draselného nebo vápenatého, triethylaminu diizopropylethylaminu, pyridinu, N,N-dimethylanilinu a 4-dimethylaminopyridinu.
10. Způsob podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že se jako příjemce protonů užije uhličitany sodný.
11. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako sloučenina obecného vzorce V vzniká N,N-dimethyl-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl/ethylamin.
12. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se
- a) sloučenina vzorce 2



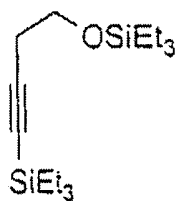
(2)

- 40 nechá reagovat s ICl v 95% methanolu ve vodě v přítomnosti uhličitany vápenatého při teplotě 0 °C pod dusíkem za vzniku sloučeniny vzorce 3,



(3)

b) sloučenina vzorce 3 se uvede do styku se sloučeninou 5a

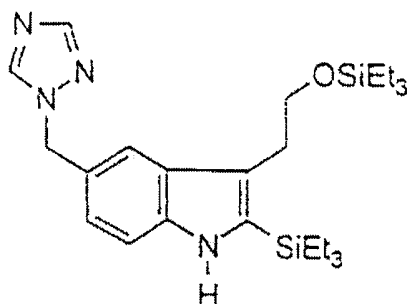


(5a)

kde Et znamená ethyl,

5

v bezvodém dimethylformamidu s obsahem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, kde OAc znamená acetyl, a uhličitanu sodného při teplotě 100 °C za vzniku sloučeniny vzorce 6a

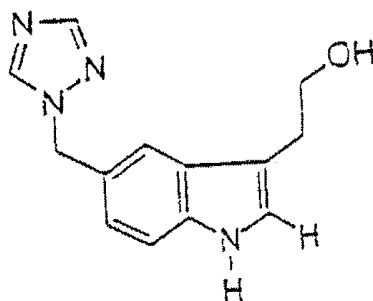


(6a)

kde Et znamená ethyl,

10

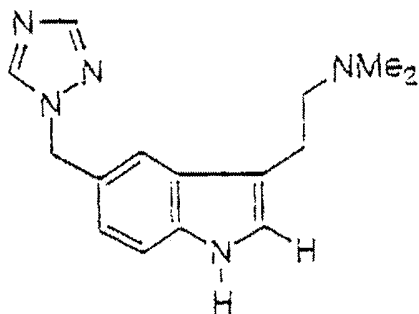
c) sloučenina vzorce 6a se uvede do styku se směsí 2N HCl a methanolu v objemovém poměru 1:1 při teplotě 0 až 30 °C k odstranění ochranných skupin SiEt_3 za vzniku sloučeniny vzorce 7



(7),

kde Et znamená ethyl,

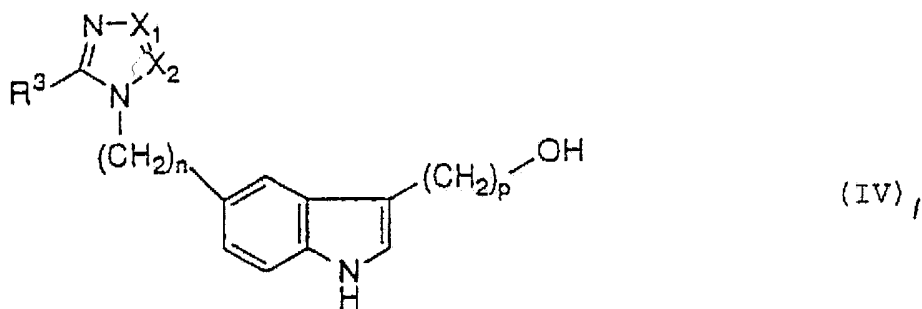
- d) sloučenina vzorce 7 se nechá reagovat s mesylchloridem v bezvodém tetrahydrofuranu při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ v přítomnosti triethylaminu pod bezvodým dusíkem za vzniku meziproductu mesylátu in situ, načež se směs uvede do styku se 40% vodným dimethylaminem za vzniku sloučeniny vzorce 8



(8),

kde Me znamená methyl.

13. Indolový derivát obecného vzorce IV



kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený v nároku 1, jako meziproduct pro výrobu triazolyltryptaminového derivátu obecného vzorce V podle nároku 1.

Konec dokumentu