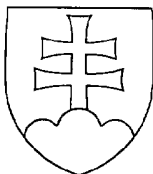


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

278 528

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶ :

C 07D 209/24

C 07C 211/15

C 07C 211/07

A 61K 31/40

(21) Číslo prihlášky: 6146-90

(22) Dátum podania: 10.12.90

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 8927981.4

(32) Dátum priority: 11.12.89

(33) Krajina priority: GB

(40) Dátum zverejnenia: 06.08.97

(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: 06.08.97

(86) Číslo PCT:

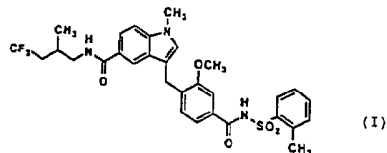
(73) Majiteľ patentu: ZENECA Limited, London, GB;

(72) Pôvodca vynálezu: Jacobs Robert Toms, Wilmington, DE, US;

(54) Názov vynálezu: **5-(2-Metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl)indolové deriváty, spôsob ich prípravy a farmaceutické prípravky obsahujúce tieto deriváty**

(57) Anotácia:

Sú opísané karbamoylové deriváty vzorca (I), ktoré antagonizujú farmakologické účinky leukotriénov, a ktoré sa môžu použiť v prípade, že sa takýto vyžaduje, predovšetkým pri liečení ochorení, ktorých chemizmus zahŕňa uvedené leukotriény, napríklad pri liečení alergických alebo zápalových ochorení, alebo endotoxických, alebo traumatických šokových stavov. Sú tiež opísané farmaceutické prípravky na použitie pri uvedenom liečení, obsahujúce uvedené deriváty, spôsoby ich použitia, spôsoby a medziprodukty na prípravu uvedených nových derivátov.

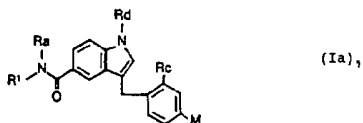


Oblasť techniky

Vynález sa týka karbamoylových derivátov a predovšetkým 5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl)indolových derivátov, ktoré antagonizujú farmakologické účinky metabolitov kyseliny arachidónovej, známych ako leukotriény (tieto vlastnosti sa budú ďalej označovať ako leukotriénové antagonistické vlastnosti). Uvedené deriváty sa dajú použiť všade tam, kde sa tento typ antagonizmu požaduje. V tomto ohľade sa takého zlúčeniny môžu použiť pri liečení takých ochorení, ktorých chemizmus zahŕňa uvedené leukotriény, napríklad pri liečení alergických alebo zápalových ochorení alebo pri liečení endotoxických alebo traumatických šokových stavov. Vynález taktiež zahŕňa farmaceutické prípravky obsahujúce uvedené deriváty určené na liečenie uvedených ochorení, spôsoby ich použitia a prípravy a medziprodukty na získanie nových uvedených derivátov.

Doterajší stav techniky

Vo zverejnenej európskej patentovej prihláške 220 066 je opísaná skupina karbamoylových heterocyklických zlúčenín, ktorá zahŕňa 5-karbamoylindolové deriváty všeobecného vzorca (Ia)



v ktorom medzi inými

R¹ znamená alkylovú skupinu s 2 až 10 atómami uhlíka, ktorá prípadne obsahuje aspoň jeden fluórový substituent,

R^a znamená vodík alebo metylovú skupinu,

R^c znamená vodík alebo alkoxylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^d znamená vodík a alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka a

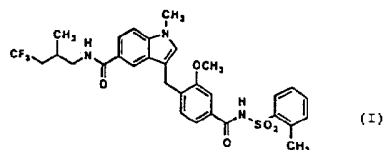
M znamená zvyšok -CO.NH.SOR⁶, v ktorom R⁶ znamená aryllovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, ktorá môže niesť 1 alebo 2 substituenty zvolené zo skupiny zahŕňajúcej atómy halogenov, aminosú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka trifluórmetylovú skupinu,

a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Podstata vynálezu

Teraz sa s prevapením zistilo, že predovšetkým vhodné leukotriénové antagonistické vlastnosti majú karbamoylové deriváty uvedeného všeobecného vzorca (Ia), v ktorom R¹ znamená 2-metyl-4,4,4-trifluórbutylovú skupinu, pričom ostatné uvedené všeobecné substituenty majú uvedený význam.

Predmetom vynálezu je 5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl) indolový derivát vzorca (I)



v racemickej forme alebo vo forme v podstate čistého enantioméru, predovšetkým v (R)-forme, alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

Vzhľadom k tomu, že 2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoylová skupina obsahuje asymetricky substitúovaný atóm uhlíka, existuje zlúčenina všeobecného vzorca (I) v opticky aktívnej alebo racemickej forme a môže sa tiež v tejto forme izolovať. Táto zlúčenina môže vykazovať polymorfiu a môže mať formu solvátu. Vynález zahŕňa racemickú alebo opticky aktívnu alebo polymorfnú formu alebo solvát zlúčeniny vzorca (I) alebo zmesi týchto foriem, ktoré majú leukotriénové antagonistické vlastnosti, pričom je zo známeho stavu techniky veľmi dobre známe, ako sa dá takáto aktívna forma pripraviť (napríklad štiepením racemickej formy alebo syntézou z opticky aktívnych východiskových látok) a ako sa stanovia uvedené leukotriénové antagonistické vlastnosti ďalej opísanými štandardnými testami. Výhodné môže byť použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) vo forme, ktorá je charakterizovaná ako forma obsahujúca napríklad 95 %, 98 % alebo 99 % enantiomérny prebytok (R)-formy.

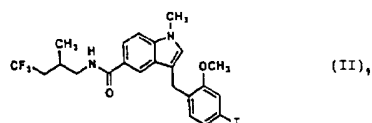
Je výhodné, ak 2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoylová skupina má opticky aktívnu (R)-formu.

V pripojených príkladoch sú opísané špecifické formy zlúčeniny podľa vynálezu, pričom tieto formy sa môžu použiť vo forme voľnej kyseliny alebo vo forme zodpovedajúcej farmaceuticky prijateľnej soli.

Ako príklady vhodných farmaceuticky prijateľných solí sa môžu uviesť soli vytvorené so zásadami, ktoré tvoria fyziologicky prijateľný kation, akým je alkalický kov (predovšetkým lítium, sodík alebo draslík), kov alkalických zemín (predovšetkým vápnik alebo horčík) alebo hliník, alebo amonné soli, rovnako ako soli pripravené s vhodnými organickými zásadami, akými sú predovšetkým trietylamin, morfolín, piperidín a trietanolamin.

Zlúčenina vzorca (I) sa môže pripraviť postupmi, ktoré sú veľmi dobre známe na prípravu štruktúrne analogických karboxylových zlúčenín. Spôsoby prípravy definovanej zlúčeniny všeobecného vzorca (I) uvedeným spôsobom spadajú taktiež do rámca vynálezu. Zlúčenina vzorca (I) sa môže pripraviť:

A) reakciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca (II)



v ktorom T znamená karboxylovú skupinu (táto zlúčenina sa bude ďalej označovať ako kyseliny benzoová

všeobecného vzorca (II)) s 2-metylbenzénsulfónamidom v prítomnosti dehydratačného činidla alebo reakciu reaktívneho derivátu kyseliny benzoovej všeobecného vzorca (II) s 2-metylbenzénsulfónamidom alebo jeho soľou.

Tak napríklad voľná kyselina benzoová všeobecného vzorca (II) sa môže uviesť do reakcie s vhodným dehydratačným činidlom, akým je napríklad dicyklohexylkarbodiimid alebo 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid, alebo s jeho hydrochloridom alebo hydrobromidom, prípadne spoločne s organickou zásadou, akou je napríklad 4-dimetylaminopyridín, a s 2-metylbenzénsulfónamidom v prítomnosti vhodného rozpúšťadla alebo riedidla, napríklad v prítomnosti metylénchloridu, pri teplote v teplotnom rozmedzí od 10 do 50 °C, výhodne pri laboratórnej teplote alebo pri teplote blízkej laboratórnej teplote.

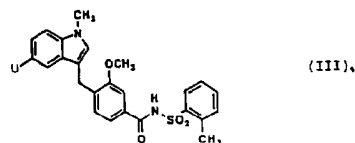
Alternatívne sa môže reaktívny derivát kyseliny benzoovej všeobecného vzorca (II), napríklad halogenid uvedenej kyseliny (napríklad chlorid kyseliny), anhydrid kyseliny alebo zmesný anhydrid kyseliny, (napríklad ktorý vznikol z kyseliny N,N-difenyلكarbamoylovej a kyseliny benzoovej všeobecného vzorca (II) reakciou sodnej soli naposledy menovanej kyseliny s N,N-difenyلكarbamoylpyridiniumchloridom) uviesť do reakcie so soľou alkalického kovu (akým je predovšetkým lítium, sodík alebo draslík) 2-metylbenzénsulfónamidu, výhodne pri laboratórnej teplote alebo pri teplote blízkej laboratórnej teplote vo vhodnom rozpúšťadle alebo riedidle, akým je napríklad tetrahydrofurán, dimetylformamid alebo metylénchlorid.

Kyselina benzoová všeobecného vzorca (II) (kde T znamená karboxylovú skupinu) sa môže získať rozkladom vhodného esteru kyseliny všeobecného vzorca (II) (T znamená COOR^h, kde R^h znamená odstrániteľnú ochrannú skupinu karboxylovej funkcie, táto zlúčenina sa bude ďalej uvádzať ako ester kyseliny benzoovej všeobecného vzorca (II)). Uvedenou ochrannou skupinou môže byť napríklad fenylová skupina, benzylová skupina alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne nesúca acetoxylový substituent alebo substituent tvorený alkoxylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkyltioskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka. Konkrétne môže uvedenú ochrannú skupinu tvoriť napríklad metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, terc.butylová skupina, acetoxyetylová skupina, metoxyetylová skupina, 2-metoxymetylová skupina, metyltiometylová skupina, fenylová skupina alebo benzylová skupina. Výhodne R^h znamená metylovú skupinu.

Rozklad uvedeného esteru kyseliny benzoovej všeobecného vzorca (II) sa môže uskutočniť ľubovoľným vhodným postupom známym z organickej chémie. Výhodnou metódou rozkladu esteru kyseliny benzoovej všeobecného vzorca (II) je reakcia tohto esteru s vhodnou zásadou, ako je to napríklad opísané v pripojenom príklade 1 (stupeň f). V prípade, že sa použije táto metóda, potom sa výsledná kyselina benzoová všeobecného vzorca (II) (T znamená karboxylovú skupinu) najskôr získa vo forme zodpovedajúcej soli zásady použitej na hydrolýzu, pričom sa môže izolovať ako taká alebo sa môže previesť na voľnú kyselinu konvenčným postupom na transformáciu soli na zodpovedajúcu voľnú kyselinu, ktorý môže napríklad spočívať v reakcii s vhodnou silnou kyselinou, ako je napríklad kyselina chlorovodíková alebo kyselina sírová.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa môže tiež pripraviť:

B) Acyláciou 2-metyl-4,4,4-trifluórbutylamínu s karboxylovou kyselinou vzorca (III)



v ktorom U znamená karboxylovú skupinu (táto zlúčenina sa bude ďalej uvádzať ako kyselina indolkarboxylová všeobecného vzorca (III)) v prítomnosti dehydratačného činidla alebo s reaktívnym derivátom kyseliny indolkarboxylovej všeobecného vzorca (III). Odborníkom v danom odbore je zjavné, že použitím racemického 2-metyl-4,4,4-trifluórbutylamínu sa získa racemický karbamoylový derivát všeobecného vzorca (I), a že použitie 2-metyl-4,4,4-trifluórbutylamínu, ktorý je v podstate enantioméne čistý, povedie k zodpovedajúcemu karbamoylovému derivátu vzorca (I), ktorý je taktiež v podstate enantioméne čistý.

Tak napríklad kyselina indolkarboxylová všeobecného vzorca (III) sa môže uviesť do reakcie s vhodným dehydratačným činidlom, akým je napríklad 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid, alebo jeho hydrochloridom alebo hydrobromidom, prípadne spoločne s organickou zásadou, akou je napríklad 4-dimetylaminopyridín, a s 2-metyl-4,4,4-trifluórbutylamínom alebo jeho soľou, predovšetkým s hydrochloridom alebo hydrobromidom, prípadne spoločne s organickou zásadou, napríklad 4-dimetylaminopyridínom, v prítomnosti vhodného rozpúšťadla alebo riedidla, akým je napríklad tetrahydrofurán alebo 1,2-dimetoxyetán, pri teplote napríklad v rozmedzí od 10 do 85 °C, napríklad v tetrahydrofuráne pri teplote 67 °C alebo pri teplote blízkej 67 °C.

Alternatívne sa ako acylačné činidlo môže použiť reaktívny derivát kyseliny indolkarboxylovej všeobecného vzorca (III), napríklad halogenid kyseliny (ako napríklad chlorid kyseliny), anhydrid kyseliny alebo zmesný anhydrid kyseliny, (predovšetkým pripravený s chlórmyravanom etylovým v prítomnosti organickej zásady, akou je napríklad trietylamin alebo 4-dimetylaminopyridín) alebo nižší alkylester (ako napríklad metylester) výhodne spoločne s inertným rozpúšťadlom alebo riedidlom, akým je napríklad dichlórmetán, tetrahydrofurán alebo 1,2-dimetoxyetán.

Kyselina indolkarboxylová všeobecného vzorca (III), v ktorom U znamená karboxylovú skupinu, sa môže získať rozkladom vhodného indolesteru všeobecného vzorca (III), v ktorom U znamená COORⁱ, kde Rⁱ znamená odstrániteľnú ochrannú skupinu karboxylovej funkcie (táto zlúčenina sa bude ďalej uvádzať ako indolester všeobecného vzorca (III)), napríklad fenylovú skupinu, benzylovú skupinu alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne nesúca acetoxylový substituent alebo substituent tvorený alkoxylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkyltioskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka. Konkrétne Rⁱ napríklad znamená metylovú skupinu, etylovú skupinu, propylovú skupinu, terc.butylovú skupinu, acetoxyetylovú skupinu, metoxyetylovú skupinu, 2-metoxymetylovú skupinu, metyltiometylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu. Výhodne Rⁱ znamená metylovú a benzylovú skupinu.

Rozklad indolesteru všeobecného vzorca (III) sa môže uskutočniť ľubovoľným vhodným postupom známym v organickej chémii. Výhodná metóda rozkladu uvedeného indolesteru všeobecného vzorca (III) spočíva v reakcii tohto esteru s vhodnou zásadou, ako je to napríklad opísané v príklade 3 (stupeň c). V prípade, že sa použije táto metóda, potom sa výsledná kyselina indolkarboxylová všeobecného vzorca (III), v ktorom U znamená karboxylovú skupinu, najskôr získa vo forme zodpovedajúcej soli zásady použitej na hydrolýzu, pričom sa môže izolovať ako taká alebo sa môže previesť na voľnú kyselinu konvenčným postupom na transformáciu soli na voľnú kyselinu, napríklad reakciou s vhodnou silnou kyselinou, akou je napríklad kyselina chlorovodíková alebo kyselina sírová.

2-Metyl-4,4,4-trifluórbutylamín, a to ako v racemickej forme tak i vo forme v podstate čistého enantioméru, predovšetkým v (R)-forme (výhodne izolovaný ako adičná soľ kyseliny, napríklad hydrochlorid) a spôsob jeho prípravy taktiež spadajú do rozsahu vynálezu vzhľadom na to, že uvedený amín je použiteľný ako chemický medziprodukt. Tento amín sa môže pripraviť v racemickej alebo opticky aktívnej forme z kyseliny 4,4,4-trifluórmaslovej alebo jej esteru, napríklad etylesteru, ako je to opísané v príkladovej časti. V príklade 1 (stupne g až j a k až u) sú opísané dva podobné postupy prípravy racemického 2-metyl-4,4,4-trifluórbutylamínhydrochloridu. Príprava opticky aktívneho (R)-2-metyl-4,4,4-trifluórbutylamínu izolovaného vo forme hydrochloridu pri použití pomocného chirálneho činidla (4R,5S)-(+)-4-metyl-5-fenyl-2-oxazolidinónu je opísaná v príklade 2 (stupne a až g).

V prípade, že sa požaduje príprava v podstate enantiomérne čistej zlúčeniny vzorca (I), sa môže táto zlúčenina pripraviť z enantiomérne čistých východiskových materiálov, ako to už bolo opísané, alebo oddelením požadovanej opticky aktívnej formy pri použití konvenčných postupov. V prípade, že sa získa zlúčenina vzorca (I) a požaduje sa získanie jej farmaceuticky prijateľnej soli, potom sa môže táto farmaceuticky prijateľná soľ získať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (I) s vhodnou zásadou, ktorá poskytuje fyziologicky prijateľný kation.

Východiskové látky potrebné na uvedené postupy sa môžu pripraviť postupmi, ktoré sú zvolené zo skupiny zahŕňajúcej štandardné techniky organickej chémie, techniky, ktoré sú analogické s technikami na prípravu už známych, štruktúrne podobných zlúčenín a techniky, ktoré sú analogické s opísanými postupmi a postupmi opísanými v pripojených príkladoch.

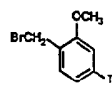
Východiskové látky vzorcov (II) a (III) sa môžu výhodne pripraviť z kyseliny indol-5-karboxylovej všeobecný vzorec (IV)



(IV),

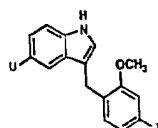
v ktorom U znamená karboxylovú skupinu. Kyselina všeobecného vzorca (IV), v ktorom U znamená karboxylovú skupinu, sa môže esterifikovať konvenčnou metódou so vznikom zodpovedajúceho esteru všeobecného vzorca (IV), v ktorom U znamená skupinu COOR^I, kde R^I má uvedený význam. Ester všeobecného vzorca (IV), v ktorom U znamená COOR^I, môže byť substituovaný v polohe 3 indolu pri použití α-brómesteru všeobecného

vzorca (V)



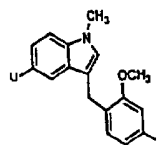
(V),

v ktorom skupina T znamená skupinu COOR^h a R^h má uvedený význam pri použití metódy, ktorá je analogická s metódou opísanou v príklade 1 (stupeň b) so vznikom zodpovedajúceho diesteru všeobecného vzorca (VI)



(VI),

v ktorom T znamená skupinu COOR^h a U znamená skupinu COOR^I. α-brómester všeobecného vzorca (V) sa môže pripraviť konvenčnou metódou, napríklad metódou opísanou vo zverejnenej európskej patentovej prihláške 220 066 a v patente US 4 859 692. Diester všeobecného vzorca (VI) sa môže previesť na zodpovedajúci diester všeobecného vzorca (VII)



(VII)

alkyláciou v polohe 1 indolu použitím postupu, ktorý je analogický s postupom opísaným v príklade 1 (stupeň c), a konvenčného alkylačného činidla, akým je napríklad metyljodid.

Selektívnou konverziou esterovej skupiny všeobecného vzorca COOR^I na karboxylovú skupinu sa môže ester všeobecného vzorca (VII), v ktorom T znamená COOR^h a U znamená COOR^I, previesť na zodpovedajúcu kyselinu indolkarboxylovú všeobecného vzorca (VII), v ktorom T znamená COOR^h a U znamená karboxylovú skupinu. Tak napríklad diester všeobecného vzorca (VII), v ktorom T znamená COOR^h, kde R^h znamená metylovú skupinu a U znamená COOR^I, kde R^I znamená benzylovú skupinu, sa môže previesť na zodpovedajúcu kyselinu indolkarboxylovú všeobecného vzorca (VII), v ktorom U znamená karboxylovú skupinu a T znamená COOR^h, kde R^h znamená metylovú skupinu, hydrogenolýzou benzylovej skupiny pri použití metódy, ktorá je analogická s metódou opísanou v príklade 1 (stupeň 1). Výsledná kyselina indolkarboxylová všeobecného vzorca (VII) sa môže previesť na zodpovedajúci východiskový ester kyseliny benzoovej všeobecného vzorca (II), v ktorom T znamená COOR^h, pri použití postupu, ktorý je analogický s postupom, ktorý bol uvedený pod odstavcom B, napríklad postupom opísaným v príklade 1 (stupeň e) a v príklade 2 (stupeň h). Je samozrejmé, že použitie racemického 2-metyl-4,4,4-trifluórbutylamínu vedie k racemickému esteru kyseliny benzoovej všeobecného vzorca (II) a že použitie v podstate enantiomérne čistého amínu vedie k enantiomérne čistému esteru kyseliny benzoovej vzorca (II).

Alternatívne selektívnou konverziou esterovej skupiny všeobecného vzorca COOR^h na karboxylovú kyselinu, sa môže diester všeobecného vzorca (VII), v ktorom T znamená COOR^h a U znamená COORⁱ, previesť na zodpovedajúcu kyselinu benzoovú všeobecného vzorca (VII), v ktorom T znamená karboxylovú skupinu a U znamená COORⁱ. Tak napríklad dimetyléster všeobecného vzorca (VII), v ktorom T znamená COOR^h a U znamená COORⁱ, pričom ako R^h tak i Rⁱ znamená metylovú skupinu, sa môže selektívne hydrolyzovať postupom, ktorý je analogický s postupom opísaným v príklade 3 (stupeň a), so vznikom kyseliny benzoovej všeobecného vzorca (VII), v ktorom T znamená karboxylovú skupinu a U znamená COORⁱ, kde Rⁱ znamená metylovú skupinu. Výsledná kyselina benzoová všeobecného vzorca (VII) sa môže previesť na východiskový indolester všeobecného vzorca (III), v ktorom U znamená COORⁱ, pri použití postupu, ktorý je analogický s postupom uvedeným v príklade 3 (stupeň b).

Východiskové látky všeobecného vzorca (II), v ktorom T znamená karboxylovú skupinu alebo skupinu COOR^h, a to ako v racemickej forme alebo vo forme v podstate čistého enantioméru taktiež spadajú do rozsahu vynálezu, vzhľadom na to, že sa dajú použiť ako chemické medziprodukty. V prípade, že sa požaduje získanie východiskovej látky všeobecného vzorca (II) vo forme v podstate čistého enantioméru, potom je zrejmé, že tento východiskový produkt sa môže pripraviť pri použití v podstate enantiomérom čistého 2-metyl-4,4,4-trifluór-butylaminu, zatiaľ čo racemický východiskový produkt sa môže na požadovanú enantiomérnu formu rozštiepiť vhodnou konvenčnou metódou.

Ako už bolo uvedené, vykazuje zlúčenina všeobecného vzorca (I) leukotriénová antagonisticke vlastnosti. Táto zlúčenina antagonizuje aspoň jeden z účinkov metabolitov kyseliny arachidónovej, známych ako leukotriény, napríklad C₄, D₄, a/alebo E₄, ktoré sú známe ako silné spazmogény (predovšetkým v pľúcach) a zvyšuje takto vaskulárnu permeabilitu; uvedené metabolity majú súvislosť s patogenézou astmy a zápalu, ako aj s patogenézou endotoxického a traumatického šoku. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa môže použiť pri liečení ochorenia súvisiacich s leukotriénmi, kedy sa vyžaduje antagonizovať účinok práve uvedených leukotriénov. Takéto ochorenia zahŕňajú napríklad alergické pľúcne choroby, predovšetkým astmu, sennú nádchu a alergickú rinitídu a niektoré zápalové ochorenia, predovšetkým bronchitídu, ektopické ekzémy a lupienku, ako aj vazospazmatické kardiovaskulárne choroby a stavy endotoxických a traumatických šokov.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) je silným leukotriénovým antagonistom a dá sa teda použiť všade tam, kde sa tento typ antagonizmu vyžaduje. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) je napríklad cenná ako farmakologický štandard pri vývoji a štandardizácii nových modelov a testov ochorení, na použitie pri vývoji nových terapeutických prípravkov a na liečenie ochorení súvisiacich s leukotriénmi.

V prípade, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (I) použije na liečenie jedného alebo viacerých z uvedených ochorení, potom sa táto zlúčenina vo všeobecnosti používa vo forme vhodného farmaceutického prípravku, ktorý obsahuje definovanú zlúčeninu všeobecného vzorca (I) spoločne s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom, pričom takýto farmaceutický prípravok má formu vhodnú pre zvolený spôsob podania. Takéto far-

maceutické prípravky spadajú taktiež do rozsahu vynálezu. Môžu sa získať konvenčnými postupmi s použitím zvyčajných excipientov a spájiadiel a môžu byť v rozličných dávkových formách. Tak napríklad môžu mať formu tabliet, kapsúl, roztokov alebo suspenzií v prípade perorálneho podania, formu čapíkov v prípade rektálneho podania, formu sterilných roztokov alebo suspenzií v prípade podania formou intravenózných alebo intramuskulárnych injekcií alebo infúzií, formu aerosolov alebo hmlových roztokov alebo suspenzií v prípade podania prostredníctvom inhalácií a formu práškov v kombinácii s farmaceuticky prijateľnými inertnými pevnými riedidlami, napríklad v kombinácii s laktózou, na podanie insuláciou.

Ak sa požaduje pevná forma zlúčeniny všeobecného vzorca (I), potom môže byť výhodné použitie amorfnej formy, ktorá sa môže pripraviť pridaním vodného roztoku kyseliny, napríklad kyseliny chlorovodíkovej, k roztoku sodnej soli zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v zmesi alkoholu a vody, napríklad v zmesi metanolu a vody, pre účely vyzrážania zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

Na perorálne použitie sa výhodne môže použiť tableta alebo kapsula obsahujúca až 250 mg (a zvyčajne 5 až 100 mg) zlúčeniny všeobecného vzorca (I). Podobne sa môže na intravenóznou alebo intramuskulárnu injekciu alebo infúziu výhodne použiť sterilný roztok alebo suspenzia obsahujúca až 10 % (a zvyčajne 0,05 až 5 %) zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

Podaná dávka zlúčeniny sa bude nevyhnutne meniť podľa známych zásad, kedy sa berie do úvahy spôsob podania, stupeň závažnosti liečenej choroby, hmotnosť a vek pacienta. Vo všeobecnosti sa bude zlúčenina všeobecného vzorca (I) podávať teplokrvnému živočíchu (akým je najmä človek) v takom množstve, že sa prijatá dávka bude pohybovať napríklad v rozmedzí od 0,01 do 25 mg/kg (a zvyčajne v rozmedzí od 0,1 do 5 mg/kg).

Leukotriénové antagonisticke vlastnosti zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu demonštrovať použitím štandardných testov. Tak napríklad tieto vlastnosti sa môžu demonštrovať in vitro použitím štandardnej preparácie priedušnice morčat'a, opísanej Krellom v J. Pharmacol. Exp. Ther., 1979, 211, 436 a v európskej patentovej prihláške 220 066; táto preparácia je taktiež opísaná v US patente č. 4 859 692.

Selektivita účinku zlúčenín v úlohe leukotriénových antagonistov na rozdiel od nešpecifických depresantných činidiel hladkých svalov sa môže demonštrovať uskutočnením uvedeného postupu in vitro pri použití nešpecifického spazmogénu, tvoreného chloridom bárnatým v koncentrácii 1,5 x 10⁻³ M v prítomnosti indomethacinu v koncentrácii 5 x 10⁻⁶ M.

Alternatívne sa môžu antagonisticke vlastnosti zlúčeniny všeobecného vzorca (I) demonštrovať in vitro použitím testu využívajúceho väzbu receptor-ligand, ktorý opísal Aharony vo Fed. Proc. 1987, 46, 691. Pri tomto teste sa pripraví membránové frakcie obsahujúce receptory LTD₄/E₄ z parenchýmu pľúc morčat'a a tieto sa inkubujú počas 30 minút pri teplote 22 °C s 1 nM ³H-LTD₄ v neprítomnosti alebo prítomnosti testovaného antagonistu. Špecifická väzba stanovená pri podmienkach, ktoré bránia enzymatickému metabolizmu ³H-LTD₄ je výsledkom celkovej väzby ³H-LTD₄ mínus nešpecifická väzba stanovená v prítomnosti 1 až 2000-násobného prebytku neznačeného LTD₄. Každý

test je zdvojený a výsledky (hodnoty K_i) sú zvyčajne priemerom niekoľkých takýchto stanovení v jednotlivých receptorových šaržiach.

Percentuálna inhibícia testovaným antagonistom vzhľadom na kontrolnú väzbu (vehikulum) je vyjadrená ako zlomok logaritmické koncentrácie (antagonistu, v molárnych jednotkách) a polovičnej maximálnej inhibície (IC_{50}) stanovenej počítačom vykonanou lineárnou analýzou najmenších štvorcov. Väzbová konštanta (K_i) sa potom vypočíta z IC_{50} Cheng-Prusoffovou rovnicou:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{\left[1 + \frac{[L]}{K_a} \right]}$$

v ktorej $[L]$ je koncentrácia 3H -LTD₄ a K_a je afinitná konštanta LTD₄ k tomuto receptoru stanovená separátne pre každú šaržu (Biochem. Pharmacol., 1973, 22, 3099 - 3108).

Vo všeobecnosti možno konštatovať, že testované zlúčeniny všeobecného vzorca (I) vykazovali v jednom z uvedených testov štatisticky významnú účinnosť v úlohe antagonistov LTC₄, LTD₄ alebo LTE₄ pri koncentracii asi 10^{-8} M alebo ešte oveľa nižšej. Tak napríklad pre zlúčenie z príkladu 2 bola stanovená hodnota pK_i rovná 9,4.

Účinnosť zlúčení v úlohe leukotriénových antagonistov sa môže taktiež demonštrovať in vivo na pokusných zvieratách, napríklad použitím rutinného aerosolového testu s morčatom, ktorý opísali Snyder a kol. v J. Pharmacol. Methods, 1988, 19, 219. Pri tomto teste sa môžu demonštrovať predovšetkým užitočné leukotriénové antagonistické vlastnosti karbamoylových derivátov všeobecného vzorca (I). Podľa tohto testu sa morčatá preddávajú testovanou zlúčeninou vo forme roztoku v poly(etylen-glykole) pred (zvyčajne jednu hodinu) aerosolovou aplikáciou leukotriénu LTD₄ (vychádza sa od 2 ml roztoku s koncentráciou 30 µg/ml), následne sa zaznamená účinok testovanej zlúčeniny na priemerný čas, pri ktorom sa zmení charakter dýchania pokusných zvierat, pričom táto zmes sa iniciuje aplikovaným leukotriénom (začiatok dušnosti) a uvedený účinok sa porovná s účinkom na pokusné zvieratá, ktoré neboli preddávkované testovanou zlúčeninou.

Percentuálna ochrana spôsobená testovanou zlúčeninou sa vypočíta z oneskorenia začiatku dušnosti oproti nepreddávkovaným kontrolným pokusným zvieratám. Pri perorálnom podaní sa pre zlúčenie všeobecného vzorca (I) z príkladu 2 stanoví dávka ED₅₀ rovná 1,1 µmol/kg, pričom ani pri niekoľkonásobnom zväčšení tejto minimálnej účinnej dávky sa na pokusných zvieratách nepozorovali žiadne nežiaduce vedľajšie účinky. Na účely porovnania sa pre zlúčenie všeobecného vzorca (Ia), v ktorej R¹ znamená cyklopentylmetylovú skupinu, R^a znamená vodík, R^d znamená metylovú skupinu, R^c znamená metoxymetylovú skupinu a M znamená zvyšok všeobecného vzorca -CO.NH.SO₂R⁶, v ktorom R⁶ znamená 2-metylfenylovú skupinu (zlúčenie z príkladu 10 európskej patentovej prihlášky č. 220 066) stanovená perorálna dávka ED₅₀ rovná 19,2 µmol/kg.

V nasledujúcej časti opisu bude vynález ilustrovaný pomocou konkrétnych príkladov uskutočnenia, ktoré majú len ilustratívny charakter, a ktoré vlastný rozsah vynálezu, vymedzený patentovými nárokmi, nijako neobmedzujú. V týchto príkladoch, pokiaľ nie je výslovné uvedené inak:

1) teploty sú uvedené v stupňoch Celzia (°C); jednotlivé operácie sa uskutočňujú pri laboratórnej teplote alebo teplote okolia v rozmedzí 18 až 25 °C; reakcie, ktoré sú citlivé na prítomnosť vzduchu alebo vlhkosti sa uskutočňujú pod inertnou (dusíkovou alebo argónovou) atmosférou;

2) odparovanie rozpúšťadiel sa uskutočňuje pri použití vákuovej rotačnej odparky (600 až 4000 Pa; 4,5 - 30 mm Hg) s teplotou kúpeľa až 60 °C;

3) vysoko výkonná tlaková chromatografia sa uskutočňuje na silikagéli Merck (druh 9385) a stĺpcová chromatografia sa uskutočňuje na silikagéli 60 Merck (druh 7734); (tieto materiály sa získali od firmy E. Merck, Darmstadt, Spolková republika Nemecko); chromatografia na tenkej vrstve (TLC) sa uskutočňovala na silikagelových doskách GHLF (druh 21521) Analtech 0,25 mm, získaných od firmy Analtech, Newark, DE, USA; plynovokvapalinová chromatografia (GLC) sa uskutočňovala v kolóne so zatavenými kapilármi z kremenného skla 0,2 mm x 25 m so zakotvenou fázou tvorenou 5 % fenylmetylkremikom a pri prietoku 0,7 ml/min a teplotnom programe sušiarne: 50 °C počas 5 minút a potom zvýšenie na 275 °C rýchlosťou 10 °C/min; injektorová teplota sa rovná 225 °C a detektorová teplota sa rovná 275 °C; retenčné časy sú uvedené (t_R) v minútach;

4) priebeh reakcií sa sledoval chromatografiou na tenkej vrstve a reakčné časy sú uvedené iba na ilustráciu;

5) teploty topenia sú nekorigované a (d) znamená rozklad produktu; uvedené teploty topenia sú teplotami topenia produktov, pripravených opísaným spôsobom; môže tu dochádzať k uplatneniu polymorfie, čo sa môže prejaviť tým, že sa pri niektorých prípravách izolujú produkty s odlišnými teplotami topenia;

6) všetky finálne produkty boli podľa chromatografie na tenkej vrstve čisté a mali uspokojujúce nukleárne magnetickorezonančné spektrá a mikroanalytické údaje;

7) výťažky produktov sú uvedené iba na ilustráciu;

8) ak sú uvedené údaje nukleárnej magnetickorezonančnej analýzy, potom sú tieto údaje vo forme delta-hodnôt pre hlavné diagnostické protóny, vyjadrené v častiach per milión (ppm) vzhľadom k tetrametylsilánu (TMS) použitému ako vnútorný štandard a stanovených pri 80 MHz, 250 MHz, 300 MHz alebo 400 MHz s použitím CDCl₃, DMSO-d₆ alebo CD₃OD ako rozpúšťadla; pre tvar signálu sa použili konvenčné skratky, napríklad s znamená singlet, d znamená dublet, m znamená multiplet, br znamená široký, atď.; sú uvedené „pozorované“ (skôr ako vypočítané) posuny komplexných signálov; okrem tohto „Ar“ znamená aromatickú skupinu alebo signál; meranie enantioméneho prebytku (ee) sa uskutočnilo ¹⁹F nukleárnym magnetickorezonančným spektrom s použitím chirálnych činidiel, pričom v danom prípade je týmto chirálnym činidlom 2,2,2-trifluór-1-(9-entryl)etanol-d₁₁ (TFAE-d₁₁); fluórová rezonancia pre zlúčenie všeobecného vzorca (I) rozpustenú v CDCl₃, ktorá sa ukazuje pri asi -63,8 ppm z CFC₃ v prípade, že sa meranie uskutočňuje pri 376,5 MHz, demonštruje väčší posun signálu pre (R)-izomér než pre signál (S)-izoméru v prítomnosti pridaného (R)-(-)-TFAE-d₁₁;

9) znížené tlaky sú uvedené ako absolútne tlaky v

Pa; ostatné tlaky sú uvedené ako zmerané tlaky v baroch;

10) použité chemické symboly majú svoje zvyčajné významy; symboly sa používajú v súlade s medzinárodným systémom jednotiek SI (napríklad l, ml, g, mg, h, min); okrem toho sa použili tieto skratky: v (objem), w (hmotnosť), mp (teplota topenia), bp (teplota varu);

11) rozpúšťadlové pomery sú uvedené v pomeroch objem : objem;

12) hmotnostné spektrá (MS) sa vzťahujú na elektrónovú energiu 70 elektrónvoltov v chemickom ionizačnom systéme (CI) alebo v elektrónovom impaktnom systéme (EI); vo všeobecnosti sú uvedené iba píky, ktoré sa dajú priradiť k materskému iónu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

3-Metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutyl-karbamoyl)-indol-3-ylmetyl]-N-(2-metylsulfonyl)benzamid

Roztok kyseliny 3-metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl)indol-3-ylmetyl]benzoovej (250 mg), 4-dimetylaminopyridínu (69,8 mg), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydrochloridu (127 mg) a 2-metylbenzénsulfónamidu (95,4 mg) v metylénchloride (5 ml) sa mieša pod dusíkovou atmosférou počas 24 hodín. Zmes sa potom zriedi metylénchloridom, premyje sa 10 % vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej a odparí. Výsledná ružovo sfarbená pena sa rozpustí v metylénchloride (5 ml), získaný roztok sa prefiltruje cez membránový filter (0,45 mikrometra) a filtrát sa vyzráža pridaním hexánu (50 ml). Pevný podiel sa izoluje filtráciou so získaním požadovanej zlúčeniny vo forme bledoružového prášku.

Výťažok: 189,2 mg (57 %);
teplota topenia: 147 - 149 °C.

Elementárna analýza:

$C_{31}H_{32}F_3N_3O_5S$

	C (%)	H (%)	N (%)
vypočítané	60,48	5,24	6,83
nájdene	60,39	5,60	6,59

Východisková kyselina benzoová sa pripraví nasledujúcim spôsobom:

Stupeň a

Benzy lindol-5-karboxylát

Roztok kyseliny indol-5-karboxylovej (68,3 g), benzylalkoholu (64,9 g) a trifénylfosfinu (157,0 g) v tetrahydrofuráne (1,2 l) sa ochladí na teplotu 5 °C, následne sa k takto ochladenému roztoku po kvapkách pridá dietylazodikarboxylát (90,0 g). Po ukončení pridávania dikarboxylátu sa získaná zmes nechá zohriať na laboratórnu teplotu. Reakčná zmes sa potom mieša počas 24 hodín, potom sa odparí. Zvyšok sa vytrepe dietyléterom (1 l) a prefiltruje. Filtrát sa odparí so získaním žltého sirupu, ktorý sa vyčistí vysokoučinnou tlakovou chromatografiou, pričom sa ako elučné sústavy postupne použijú zmesi hexánu a metylénchloridu v objemových pomeroch 2 : 1, 1 : 1 a 1 : 2 so získaním nažltlého pevného produktu. Tento produkt sa roztrepe so zmesou hexánu a metylénchloridu v objemovom pomere 1 : 1 (300 ml) a zmes sa prefiltruje so získaním benzy lindol-5-karboxylátu vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok produktu: 74,2 g (70 %);
Teplota topenia 127 - 129 °C.

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, $CDCl_3$): 5,39 (s, 2H, CH_2), 6,61 (m, 1H, indol-H(2)), 8,56 (šir., 1H, NH).

Stupeň b

Metyl-4-(5-benzyloxykarbonylindol-3-ylmetyl)-3-metoxibenzoát

Roztok benzy lindol-5-karboxylátu (86,8 g), metyl-4-bróm-metyl-3-metoxibenzoátu (89,5 g) a jodidu draselného (57,4 g) v N,N-dimetylformamide (900 ml) sa zohrieva pri teplote 80 °C počas 10 hodín. Výsledná reakčná zmes sa potom odparí a rozdelí medzi dietyléter a vodu. Organická vrstva sa oddelí a premyje vodou. Vodné podiely sa spoja a extrahujú dietyléterom. Spojený organický extrakt sa vysuší nad síranom horečnatým a odparí. Zvyšok sa vyčistí tlakovou chromatografiou, pričom sa ako elučná sústava postupne použijú zmesi etylacetátu, hexánu a metylénchloridu v objemových pomeroch 0:1:1, 2:48:50, 4:46:50, 5:45:50 a 10:40:50, so získaním metyl-4-jód-metyl-3-metoxibenzoátu (27,8 g), rekuperovaného benzy lindol-5-karboxylátu (29,6 g) a surového produktu vo forme žltohnedej pevnej látky (50,6 g). Spracovanie rekuperovaného benzindol-5-karboxylátu (29,6 g) v N,N-dimetylformamide (250 ml) metyl-4-jód-metyl-3-metoxibenzoátom (29,8 g) pri teplote 80 °C počas 12 hodín a následné odparenie poskytne tmavý zvyšok, ktorý sa rozpustí v dietylétere a premyje trikrát vodou. Vodné podiely sa spoja a extrahujú dietyléterom. Spojený organický extrakt sa vysuší nad síranom horečnatým a odparí. Zvyšok sa vyčistí tlakovou chromatografiou, pričom sa ako elučná sústava postupne použijú zmesi etylacetátu, hexánu a metylénchloridu v objemových pomeroch 0:1:1, 2:48:50, 5:45:50 a 10:40:50, so získaním ďalšieho podielu surového produktu vo forme žltohnedej pevnej látky (31,9 g). Spojený surový produkt (82,5 g) sa suspenduje v dietylétere (400 ml), suspenzia sa zohrieva za refluxu počas 30 minút, následne sa ochladí a prefiltruje so získaním metyl-4-(5-benzyloxykarbonylindol-3-ylmetyl)-3-metoxibenzoátu vo forme pevného produktu, ktorý má sfarbenie slonovej kosti.

Výťažok produktu: 46,1 g (31 %).

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (250 MHz, $CDCl_3$): 3,84 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,88 (s, 3H, OCH_3), 4,14 (s, 2H, CH_2), 5,35 (s, 2H, OCH_2), 6,97 (d, 1H, indol-H(2)), 8,15 (šir., 1H, NH), 8,37 (s, 1H, indol-H(4)).

Stupeň c

Metyl-4-(5-benzyloxykarbonyl-1-metylindol-3-ylmetyl)-3-metoxibenzoát

K roztoku metyl-4-(5-benzyloxykarbonylindol-3-ylmetyl)-3-metoxibenzoátu (46,1 g) v N,N-dimetylformamide (200 ml) sa pridá kaša hydridu sodného (2,83 g) v N,N-dimetylformamide (300 ml) pri teplote 5 °C pod atmosférou dusíka. Získaná zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote 5 °C, následne sa k nej pridá jódmetán (16,6 g), nechá sa zohriať na laboratórnu teplotu a mieša sa počas 16 hodín. Táto reakčná zmes sa potom nalcje na zmes ľadu a vody (400 ml), získaná zmes sa zriedi vodou (250 ml) a 1 N kyselinou chlorovodíkovou (250 ml). Výsledný vodný roztok sa extrahuje etylacetátom. Spojený organický extrakt sa premyje (1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a soľankou), vysuší sa nad síranom horečnatým, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa roztrepe s teplým dietyléterom a pre-

filtruje so získaním metyl-4-(5-benzyl-oxykarbonyl-1-metylindol-3-ylmetyl)-3-metoxibenzoátu vo forme pevného produktu, ktorý má sfarbenie slonovej kosti.

Výťažok produktu: 42,4 g (89 %).

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, CDCl_3): 3,75 (s, 3H, NCH_3), 3,87 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 4,12 (s, 2H, CH_2), 5,36 (s, 2H, OCH_2), 6,82 (s, 1H, indol-H(2)), 8,38 (d, 1H, indol-H(4)).

Stupeň d

Metyl-4-(5-karbonyl-1-metylindol-3-ylmetyl)-3-metoxibenzoát

K roztoku metyl-4-(5-benzoyloxykarbonyl-1-metylindol-3-ylmetyl)-3-metoxibenzoátu (41,0 g) a kyseliny mravčej (40 ml) v N,N-dimetylformamide (600 ml) sa pridá 10 % paládium na aktívnom uhlí (10 g) a získaná zmes sa pretrepáva pod atmosférou vodíka (3,45 bar) počas 24 hodín. Katalyzátor sa potom odstráni filtráciou cez rozsievkovú zemínu a filtrát sa odparí za získania jantárovo sfarbeného pevného produktu. Tento pevný produkt sa roztrepe s teplým dietylérom a zmes sa prefiltruje za získania 4-(5-karboxy-1-metylindol-3-ylmetyl)-3-metoxibenzoátu vo forme svetlošedého pevného produktu.

Výťažok produktu: 28,9 g (88 %);

Teplota topenia: 249 - 251 °C.

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3,78 (s, 3H, NCH_3), 3,64 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,93 (s, 3H, OCH_3), 4,09 (s, 2H, CH_2), 7,12 (s, 1H, indol-H(2)), 8,16 (s, 1H, indol-H(4)), 12,44 (šir., 1H, CH_2H).

Stupeň e

Metyl-3-metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl) indol-3-ylmetyl] benzoát

Roztok metyl-4-(5-karboxy-1-metylindol-3-ylmetyl)-3-metoxibenzoátu (2,0 g), 4-dimetylaminopyridínu (0,71 g), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydrochloridu (1,3 g), trietylaminu (1,0 ml) a 4,4,4-fluór-2-metylbutylamínhydrochloridu (1,2 g) v metylénchloride (28 ml) sa mieša pod dusikovou atmosférou počas 18 hodín. Zmes sa potom zriedi metylénchloridom, premyje (10 % kyselinou chlorovodíkovou, vodou a soľankou) vysuší nad síranom horečnatým a odparí. Výsledná pena, ktorá má farbu slonovej kosti sa vyčistí tlakovou chromatografiou s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1 : 1, za získania metyl-3-metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl) indol-3-ylmetyl] benzoátu vo forme bieleho prášku.

Výťažok produktu: 2,2 g (82 %);

Teplota topenia: 168 - 170 °C.

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (250 MHz, CDCl_3): 1,12 (d, 3H, CHCH_3), 2,00 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 3,34 - 3,52 (m, 2H, NCH_2), 3,75 (s, 3H, NCH_3), 3,90 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,93 (s, 3H, OCH_3), 4,13 (s, 2H, CH_2), 6,21 (t, 1H, NH), 6,82 (s, 1H, indol-H(2)), 8,02 (s, 1H, indol-H(4)).

Stupeň f

Kyselina 3-metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl) indol-3-ylmetyl] benzoová

K roztoku metyl-3-metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl) indol-3-ylmetyl] benzoátu (0,64 g) v metanole (3,5 ml), tetrahydrofuráne (3,5 ml) a

vode (1,3 ml) sa pridá monohydrát hydroxidu lítneho (0,34 g). Získaná zmes sa mieša počas 18 hodín, potom sa organické rozpúšťadlá odparia. Výsledný vodný roztok sa okyslí 10 % kyselinou chlorovodíkovou. Vy-lúčená biela zrazenina sa oddelí filtráciou, premyje vodou a vysuší za vákua, za získania kyseliny 3-metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl) indol-3-ylmetyl] benzoovej vo forme bieleho prášku.

Výťažok produktu: 0,55 g (88%).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,00 (d, 3H, CHCH_3), 3,21 (m, 2H, NCH_2), 3,76 (s, 3H, NCH_3), 3,91 (s, 3H, OCH_3), 4,07 (s, 2H, CH_2), 7,15 (m, 2H, ArH), 7,46 (m, 3H, ArH), 7,68 (dd, 1H, ArH), 8,10 (d, 1H, ArH), 8,44 (t, 1H, NHCO).

4,4,4-Trifluór-2-metylbutylamin, ktorý sa použil v stupni e, sa pripraví nasledujúcim spôsobom:

Stupeň g

Etyl-4,4,4-trifluór-2-metylbutyrát

K roztoku diizopropylaminu (19,5 ml) v tetrahydrofuráne (200 ml) sa pri teplote 0 °C pridá n-butyllítium (71 ml, 1,5 M v hexánoch). Výsledný roztok sa mieša počas 30 minút pri teplote 0 °C, následne sa ochladí na teplotu -70 °C. K lítiumdiizopropylamidovému roztoku sa pomaly pridá roztok 4,4,4-trifluórbutyrátu (14 ml) v tetrahydrofuráne (150 ml) a výsledná zmes sa mieša pri teplote -70 °C počas 30 minút. V jedinej dávke sa pridá roztok jódmetánu (11,5 ml) v tetrahydrofuráne, chladiaci kúpeľ sa odstaví a reakčná zmes sa nechá zohriať na laboratórnu teplotu. Reakčná zmes sa ochladí vodou a odparí. Zvyšok sa rozpustí v metylénchloride, roztok sa premyje (10 % kyselinou chlorovodíkovou, vodou a soľankou), vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a odparí. Výsledná bledožltá kvapalina sa vyčistí destiláciou za získania etyl-4,4,4-trifluór-2-metylbutyrátu vo forme bezfarebnej kvapaliny.

Výťažok produktu: 7,8 g (46 %);

Teplota varu: 125 - 128 °C.

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, CDCl_3): 1,30 (m, 6H, CH_3 , CH_2CH_3), 2,15 (m, 1H, H-C(3)), 2,64 (m, 1H, H-C(3)), 2,72 (m, 1H, H-C(2)), 4,16 (q, 2H, OCH_2).

45

50

55

60

65

Stupeň h

Kyselina 4,4,4-trifluór-2-metylmaslová

K roztoku etyl-4,4,4-trifluór-2-metylbutyrátu (7,7 g) v metanole (21 ml), tetrahydrofuránu (21 ml) a vody (8,4 ml) sa pridá monohydrát hydroxidu lítneho (3,5 g). Získaná zmes sa mieša počas 48 hodín, následne sa odparia organické rozpúšťadlá. Výsledný vodný roztok sa zriedi vodou a okyslí 6 N kyselinou chlorovodíkovou. Vodný roztok sa úplne extrahuje etylacetátom. Spojený organický extrakt sa potom premyje (vodou a soľankou), vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a odparí za získania kyseliny 4,4,4-trifluór-2-metylmaslovej vo forme bledožltého kvapalného produktu.

Výťažok produktu: 6,5 g (99 %).

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, CDCl_3): 1,34 (d, 3H, CH_3), 2,18 (m, 1H, H-C(3)), 2,67 (m, 1H, H-C(3)), 2,74 (m, 1H, H-C(2)), 10,6 (šir., 1H, CO_2H).

Stupeň i

4,4,4-Trifluór-2-metylbutyramid

Roztok kyseliny 4,4,4-trifluór-2-metylmaslovej (6,5 g) v metylénchloride (42 ml) sa pridá k roztoku 1,1-karbonyldiimidazolu (7,5 g) v metylénchloride (40 ml). Po ukončení vývoja plynu sa reakčná zmes zahrieva počas 30 minút za refluxu. Zmes sa ochladí na laboratórnu teplotu a následne sa nechá prebublať počas 20 minút bezvodý épavok. Reakčná zmes sa mieša počas 18 hodín pri laboratórnej teplote, zmes sa zriedi etylacetátom, premyje (10 % kyselinou chlorovodíkovou, vodou a soľankou), vysuší sa nad síranom horečnatým, prefiltruje a odparí. Pevný zvyšok sa vyčistí rekryštalizáciou zo zmesi dietyléteru a hexánu za získania 4,4,4-trifluór-2-metylbutyramidu vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok produktu: 4,4 g (69 %);

Teplota topenia: 90,5 - 91,5 °C.

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, CDCl₃): 1,30 (d, 3H, CH₃), 2,13 (m, 1H, H-C(3)), 2,62 (m, 1H, H-C(3)), 2,71 (m, 1H, H-C(2)), 5,56 (šir., 2H, CONH₂).

Stupeň j

4,4,4-Trifluór-2-metylbutylaminhydrochlorid

Roztok 4,4,4-trifluór-2-metylbutyramidu (3,3 g) v dietylétere (50 ml) sa pridá k refluxovanej kaši litiumaluminiumhydridu (1,2 g) v dietylétere (50 ml) v množstve nevyhnutnom na zachovanie refluxu. Reakčná zmes sa zahrieva za refluxu počas 2 hodín, potom sa ochladí na teplotu 0 °C a postupne sa premyje vodou (1,2 ml), 10 % vodným roztokom hydroxidu sodného (1,2 ml) a opäť vodou (3,6 ml). Výsledná suspenzia sa prefiltruje. Získaný filtrát sa vysuší nad síranom horečnatým a prefiltruje. Cez takto získaný filtrát sa potom prebubľáva počas 5 minút bezvodný chlorovodík, následne sa rozpúšťadlo odparí za získania 4,4,4-trifluór-2-metylbutylaminhydrochloridu vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok produktu: 3,3 g (88 %);

Teplota topenia: 224 - 225 °C.

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, DMSO-d₆): 1,04 (d, 3H, CH₃), 2,81 - 2,60 (šir., 2H, NCH₂), 8,29 (šir., 2H, NH₂).

Aminhydrochlorid použitý v stupni e sa môže alternatívne pripraviť nasledujúcim spôsobom:

Stupeň k

Kyselina 2-metyl-4,4,4-trifluórmasslová

K hexametyldisilizánu sodnému (0,945 M v tetrahydrofuráne) (667 ml, 0,63 mol) v tetrahydrofuráne (0,9 l) sa pri teplote -78 °C a pod atmosférou dusíka pridá roztok etyl-4,4,4-trifluórbutyrate (90,6 ml) v tetrahydrofuráne (100 ml). Po 1,5 hodinovom miešaní sa k intenzívne miešanej zmesi pridá metyljodid (112 ml) a to pokiaľ možno, čo najrýchlejšie. Reakčná zmes sa potom zahreje na kúpeli udržiavanom pri teplote 0 °C a na tomto kúpeli sa ponechá počas 2 hodín. K zmesi sa pridá metanol (1 l) a 1 N roztok hydroxidu lítneho (1,2 l) a zmes sa mieša ešte počas 48 hodín. Reakčná zmes sa okyslí 2 N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje etylacetátom. Spojená organická fáza sa premyje soľankou, vysuší nad síranom horečnatým a odparí pri teplote 30 °C. Po spojení s produktom zo separátnych konverzií etyl-4,4,4-trifluórbutyrate (97,79 g) sa destiláciou získa kyselina 2-metyl-4,4,4-trifluórmasslová.

Výťažok produktu: 173,24 g (96 %).

Produkt má polotekutú formu a hnedé sfarbenie a je znečistený kyselinou 4,4,4-trifluórmasslovou a kyselinou 2,2-dimetyl-4,4,4-trifluórmasslovou.

Teplota varu produktu: 48,0 - 108 °C (9,900 Pa),

Plynová chromatografia:

t_R = 6,1 min.

5

Stupeň l

2-Metyl-4,4,4-trifluórbutyrylchlorid

Ku kyseline 2-metyl-4,4,4-trifluórmasslovej (172 g) v metylénchloride (150 ml) a N,N-dimetylformamide (3,5 ml) sa pri teplote 0 °C a pod dusíkovou atmosférou po kvapkách pridá oxalylchlorid (125 ml). Zmes sa nechá zahriať na laboratórnu teplotu, následne sa mieša počas 16 hodín. Po oddestilovaní rozpúšťadla v destilačnej kolóne s koncentrickou trúbkou (40 cm x 15 mm) sa získa 2-metyl-4,4,4-trifluórbutyrylchlorid s čistotou asi 99 %.

10

15

Výťažok produktu: 79,87 g (42 %);

Teplota varu: 115,0 - 116,0 °C (pri atmosferickom tlaku meranom pri laboratórnej teplote: 101,51 kPa),

Plynová chromatografia:

t_R = 5,04 min,

20

Hmotnostné spektrum:

(CI): 139 (M+H-Cl).

Stupeň m

2-Metyl-4,4,4-trifluórbutyramid

25

Cez 2-metyl-4,4,4-trifluórbutyrylchlorid (35 g) v metylénchloride (300 ml) sa pri teplote 0 °C a pod dusíkovou atmosférou prebubľáva počas 15 minút amoniak. Zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote 0 °C a potom ešte počas 16 hodín pri laboratórnej teplote, následne sa k nej pridá etylacetát (600 ml) a zmes 10 % kyseliny chlorovodíkovej a soľanky (600 ml) v objemovom pomere 1:1. Po oddelení organickej vrstvy sa vodná vrstva zalkalizuje 1 N roztokom hydroxidu sodného a extrahuje etylacetátom. Organický extrakt sa vysuší nad síranom horečnatým a odparí. Zvyšok sa spojí s produktom identickej reakcie. Spojený pevný podiel sa rozpustí v etylacetáte (200 ml) a získaný roztok sa pridá k hexánu (2 l) za získania 2-metyl-4,4,4-trifluórbutyramidu vo forme bezfarebnej pevnej látky.

30

35

40

Výťažok produktu: 56,9 g (91 %);

Teplota varu: 90,5 - 91,5 °C,

t_R = 12,04 min,

Hmotnostné spektrum:

(CI): 156 (M+H).

Elementárna analýza:

45

C₅H₈F₃NO

	C (%)	H (%)	N (%)
vypočítané	38,72	5,20	9,03
nájdene	38,59	5,11	8,56

50

Stupeň n

2-Metyl-4,4,4-trifluórbutylaminhydrochlorid

K suspenzii litiumaluminiumhydridu (15,5 g) v dietylétere (290 ml) sa pridá roztok 2-metyl-4,4,4-trifluórbutyramidu (31,74 g) v dietylétere (0,5 l) takou rýchlosťou, aby sa udržal mierny reflux. Po 12 hodinovom zahrievaní zmesi za refluxu a po ochladení na teplotu 0 °C sa reakcia preruší nasýteným roztokom síranu sodného a reakčná zmes sa nechá zahriať na laboratórnu teplotu. Reakčná zmes sa potom vysuší nad síranom sodným a prefiltruje sa cez rozsievkovú zemenu pri premytí dietyléterom. Filtrát sa spracuje plynným chlorovodíkom (14,9 g, 0,409 mol), následne sa rozpúšťadlo odparí. Zvyšok sa rozpustí v metylénchloride a spojí s produktom z podobnej reakcie 2-metyl-4,4,4-trifluórbutyramidu (25 g). Rekryštalizáciou z metylénchloridu a dietyléteru a následným rozmiešaním

55

60

65

s etylacetátom sa získa 2-metyl-4,4,4-trifluórbutyl-aminhydrochlorid (51,35 g) vo forme svetloružového pevného produktu.

Výťažok produktu: 79 %;

Teplota topenia: 224,5 - 225,5 °C,

Hmotnostné spektrum:

(CI): 142 (M+H-Cl).

Elementárna analýza:

C₅H₁₁ClF₃N

	C (%)	H (%)	N (%)
vypočítané	33,81	6,24	7,89
nájdene	33,93	6,13	8,17

Príklad 2

(R)-3-Metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutyl-karbamoyl)indol-3-ylmetyl]-N-(2-metyl-fenylsulfonyl)-benzamid

Zmes kyseliny (R)-3-metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl)indol-3-ylmetyl]benzoovej (14,28 g), 4-dimetylaminopyridínu (4,39 g), 1-(3-dietylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydrochloridu (8,34 g) a 2-metylbenzénsulfónamidu (5,85 g) sa rozpustí v bezvodom metylénchloride (270 ml) a takto získaný roztok sa mieša pod inertnou atmosférou počas 48 hodín. Zmes sa zriedi metylénchloridom (300 ml) a trikrát sa premyje 1 N kyselinou chlorovodíkovou. Spojené podiely kyseliny chlorovodíkovej sa spätne premyjú metylénchloridom. Spojené organické extrakty sa dvakrát premyjú vodou a odparia. Zvyšok sa rozpustí v malom objeme metanolu a 1 N roztoku hydroxidu sodného a takto získaný roztok sa vyčistí tlakovou chromatografiou na oktaedecylsilylom modifikovanom silikagéle („Regis PREP-40-ODS“, nepravidelne tvarované častice s veľkosťou 32 - 74 μm, 72 % silanolový povlak, 21 % C-náplň) (450 g), pričom sa ako elučná sústava použije zmes metanolu a vody v objemovom pomere 50:50 (pH 7,1). Príslušná frakcia (chromatografia na tenkej vrstve: R_f = 0,73, oktaedecylsilylom modifikovaný silikagél, 200 μm vrstva, 12 % C-náplň, elučná sústava: metanol: voda v objemovom pomere 80:20, pH 6,1, 0,1 % amóniumacetátový pufer) sa spoja, metanol sa odparí a zvyšný vodný roztok sa okyslí na pH 1 použitím 1 N kyseliny chlorovodíkovej. Výsledná zrazenina sa odfiltruje, premyje vodou a vysuší za vákuu za získania požadovanej zlúčeniny vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok produktu: 16,7 g (88%);

Teplota topenia: 117 - 120 °C,

ee aspoň 99 %.

Elementárna analýza:

C₃₁H₃₂F₃N₃O₅S

	C (%)	H (%)	N (%)
vypočítané	60,48	5,24	6,83

Východisková kyselina benzoová sa pripraví nasledujúcim spôsobom:

Stupeň a

Kyselina 4,4,4-trifluórmaslová

Roztok monohydrátu hydroxidu lítneho (324 g) vo vode (1,8 l) sa za miešania pridá k roztoku etyl-4,4,4-trifluórbutyrátu (436 g) v metanole (2,0 l) a bezvodom tetrahydrofuráne (2,0 l) a výsledná suspenzia sa mieša cez noc. Po čiastočnom odparení suspenzie sa zvyšok zriedi vodou a premyje dietyléterom. Vodná vrstva sa okyslí 6 M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú soľankou, vysušia

nad síranom horečnatým a prefiltrujú. Filtrát sa odparí a zvyšok sa destiluje (teplota varu 165 - 168 °C) za získania kyseliny 4,4,4-trifluórmaslovej.

Výťažok produktu: 347 g (95 %);

Teplota topenia: 27 - 30 °C.

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, CDCl₃): 2,33 (m, 2H, CF₃CH₂), 2,66 (t, 2H, CH₂CO₂H).

Stupeň b

4,4,4-Trifluórbutyrylchlorid

Dimetylformamid (1,0 ml) a oxalylchlorid (239 ml) sa pridajú pri teplote 0 °C k roztoku kyseliny 4,4,4-trifluórmaslovej (343 g) v bezvodom metylénchloride a zmes sa cez noc uchováva pri laboratórnej teplote. Metylénchlorid sa odstráni destiláciou a zvyšok sa destiluje za získania 4,4,4-trifluórbutyrylchloridu.

Výťažok produktu: 328 g (85 %);

Teplota topenia: 103 - 106 °C.

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, CDCl₃): 2,47 - 2,64 (m, 2H, CF₃CH₂), 3,19 (t, H, CH₂COCl).

Stupeň c

(4R,5S)-4-Metyl-3-(4,4,4-trifluórbutyryl)-5-fenyl-2-oxazolidinón

Roztok n-butyllítia (2 mol) v hexáne sa pridá za miešania k roztoku (4R, 5S)-(+)-4-metyl-5-fenyl-2-oxazolidinónu (353 g) v bezvodom tetrahydrofuráne (2 500 l) pri teplote -78 °C a pod inertnou atmosférou. Roztok sa pri teplote -70 °C mieša počas 15 minút, potom sa k nemu pri teplote -60 °C počas 30 minút pridá 4,4,4-trifluórbutyrylchlorid a zmes sa nechá zohriať na laboratórnu teplotu a mieša sa cez noc. Výsledná zmes sa odparí a zvyšok sa rozdelí medzi dietyléter a vodu. Éterová vrstva sa premyje (1 N kyselinou chlorovodíkovou a dvakrát soľankou), vysuší sa nad síranom horečnatým a odparí sa za získania surového produktu. Výťažok produktu predstavuje 604 g, t. j. takmer 100 %. Filtráciou cez 3 000 ml silikagélu pri použití elučnej sústavy tvorenej metylénchloridom a hexánmi v objemovom pomere 1:1 sa získa biely produkt. Rekryštalizáciou zo zmesi metylénchloridu a hexánov sa získa (4R, 5S)-4-metyl-3-(4,4,4-trifluórbutyryl)-5-fenyl-2-oxazolidinón.

Výťažok produktu: 519 g (86 %);

Teplota topenia: 93 - 95 °C.

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, CDCl₃): 0,91 (d, 3H, CH₃), 2,45 - 2,65 (m, 2H, CF₃CH₂), 3,18 - 3,40 (m, 2H, CH₂CO), 4,78 (m, 1H, 4-H oxazolidinónu), 5,70 (d, 1H, 5-H oxazolidinónu), 7,30 - 7,44 (m, 5H, Ar).

Stupeň d

(4R, 5S)-4-Metyl-3-((2R)-2-metyl-4,4,4-trifluórbutyryl)-5-fenyl-2-oxazolidinón

K roztoku bis(trimetylsulfylamidu) sodného (1,9 mol) v tetrahydrofuráne (1 900 ml) ochladenému na teplotu -40 °C sa za miešania pridá roztok (4R, 5S)-4-metyl-3-(4,4,4-trifluórbutyryl)-5-fenyl-2-oxazolidinónu (517 g) v bezvodom tetrahydrofuráne (800 ml) pod inertnou atmosférou. Zmes sa udržiava počas 30 minút pri teplote -40 °C, potom sa zohreje na teplotu -30 °C v priebehu ďalších 30 minút. K tejto zmesi sa pridá jódmetán (142 ml) v priebehu asi 15 minút, pričom sa udržiava vnútorná reakčná teplota v rozmedzí od -35 do -30 °C. Zmes sa potom mieša ešte počas

dvoch hodín pri teplote -30 °C, následne sa chladná reakčná zmes naleje do chladného vodného roztoku chlóridu amónneho (700 g v 2 l vody). Zmes sa zriedi dietyléterom (1 l) a vrstvy sa oddelia. Organická vrstva sa premyje (25 % vodným roztokom hydrogénsíranu sodného a soľankou). Vodné podiely sa extrahujú zmesou metylénchloridu a dietyléteru v objemovom pomere 1:1 a metylénchloridom. Spojené organické vrstvy sa vysušia nad síranom horečnatým a odparia za získania surového produktu (595 g) vo forme červenavého oleja. Filtráciou cez silikagél (3 000 ml) a pri použití elučného gradientu 1 - 5 % etylacetátu v hexánoch a následným odparením sa získa biely produkt (490 g), ktorý je zmesou požadovaného produktu, diastereoizomérmetylovaného bočného produktu a nemetylovaného východiskového produktu. Kryštalizáciou zo zmesi dietyléteru a hexánov sa získa (4R, 5S)-4-metyl-3-((2R)-2-metyl-4,4,4-trifluórbutyryl)-5-fenyl-2-oxazolidinón vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok produktu: 370 g (68 %);

Teplota topenia: 68 - 70 °C.

Analýza uskutočnená vysokotlakovou chromatografiou (silikagél, Zorbax, 4,6 mm x 25 cm, 1 : 9 etylacetát : hexány, FR = 1,5 ml/min, UV-detekcia pri vlnovej dĺžke 254 nm) dokazuje, že vzorka má 99 % čistotu (retenčný objem = 2,6). Druhá rekryštalizácia tohto bieleho pevného produktu zo zmesi dietyléteru a hexánov poskytuje analytickú vzorku (4R,5S)-4-metyl-3-((2R)-2-metyl-4,4,4-trifluórbutyryl)-5-fenyl-2-oxazolidinónu vo forme transparentných bezfarebných ihličiek.

Výťažok produktu: 300 g (55 %);

Teplota topenia: 74,5 - 75 °C.

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, CDCl₃): 0,89 (d, 3H, 4-CH₃ oxazolidinónu), 1,33 (d, 3H, CH(CH₃)CO), 2,10 - 2,31 (m, 1H, CF₃CH₂), 2,74 - 2,97 (m, 1H, CF₃CH₂), 4,03 - 4,17 (m, 1H, CHCO), 4,79 (m, 1H, 4-H oxazolidinónu), 5,71 (d, 1H, 5-H oxazolidinónu), 7,260 - 7,44 (m, 5H, fenyl).

Vysokotlakovou chromatografiou sa dokázala čistota produktu 99,9 %.

Elementárna analýza:

C₁₅H₁₆F₃NO₃

	C (%)	H (%)	N (%)
vypočítané	57,14	5,11	4,44
nájdene	57,17	5,16	4,59

Stupeň e

(R)-2-Metyl-4,4,4-trifluór-1-butanol

K roztoku (4R, 5S)-4-metyl-3-((2R)-2-metyl-4,4,4-trifluórbutyryl)-5-fenyl-2-oxazolidinónu (28 g) v bezvodnom dietylétere (200 ml) sa za miešania pri teplote -20 °C a pod inertnou atmosférou pridá lítiumaluminhydrid (10,26 g), zmes sa následne zohreje na 0 °C. Po dvoch hodinách pri teplote 0 °C sa k zmesi pridá voda (10,27 ml), 10 % vodný roztok hydroxidu sodného (10,27 ml) a znova voda (31 ml), zmes sa mieša počas 20 minút. Soli sa odfiltrujú a premyjú čerstvo destilovaným dietyléterom. Dietyléterový roztok sa vysuší nad uhlíčanom draselným a zriedi pentánom. To má za následok vylúčenie (4R,5S)-(+)-4-metyl-5-fenyl-2-oxazolidinónu, ktorý sa izoluje filtráciou. Koncentraciou filtrátu destiláciou sa získa niekoľko frakcií. Prvú frakciu (teplota kúpeľa do 60 °C) tvorí pentán a dietyléter, druhú zostavu frakcií (teplota kúpeľa 60 až 100 °C) tvorí 12 g oleja, ktorý je zmesou (40:60) (R)-2-metyl-4,4,4-trifluór-

-1-butanolu (vypočítané ako 4,8 g alkoholu) a dietyléter (stanovené NMR). Zahriatím zvyšného dechtovitého zvyšku (teplota kúpeľa 85 °C) za vákua (13,330 Pa) sa získa ďalší podiel (7,2 g) (R)-2-metyl-4,4,4-trifluór-1-butanolu.

Celkový výťažok produktu: 12,0 g (94 %).

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, CDCl₃-D₂O): 1,06 (d, 3H, CH₃), 1,41 (šir. t, 1H, OH), 1,86 - 2,07 (m, 2H, CH(CH₃)) plus jeden CF₃CH₂), 2,31 - 2,42 (m, 1H, jeden CF₃CH₂), 3,49 (dd, 1H, jeden CH₂OH), 3,58 (dd, 1H, jeden CH₂OH).

Stupeň f

(R)-2-(2-Metyl-4,4,4-trifluórbutyl)-1H-izoinol-1,3-(2H)-dión

K zmesi (R)-2-metyl-4,4,4-trifluór-1-butanolu (asi 12,0 g), ftalimidu (13,4 g) a trifenyfosfinu (23,7 g) v dietylétere (asi 6,5 g, pozri vyššie) a bezvodom tetrahydrofuráne (110 ml) ochladenej na teplotu 0 °C sa za miešania pridá dietylazodikarboxylát (15,4 ml), zmes sa potom udržiava cez noc pri laboratórnej teplote a ďalej sa ešte mieša počas 8 hodín. Reakčná zmes sa odparí, ku zvyšku sa pridá metylénchlorid a kaša sa prefiltruje. Filtrát sa vyčistí tlakovou chromatografiou s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou metylénchloridu a hexánov v objemovom pomere 1:1, za získania (R)-2-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutyl)-1H-izoinol-1,3(2H)-diónu vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok produktu: 17,1 g (75 %);

Teplota topenia: 45 - 47 °C.

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, CDCl₃): 1,08 (d, 3H, CH₃), 1,94 - 2,07 (m, 1H, CF₃CH₂), 2,14 - 2,31 (m, 1H, CF₃CH₂), 2,36 - 2,50 (m, 1H, CHCH₃), 3,58 (dd, 1H, CH₂N), 3,64 (dd, 1H, CH₂N).

Stupeň g

(R)-2-(2-Metyl-4,4,4-trifluórbutyl)amínhydrochlorid

K roztoku (R)-2-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutyl)-1H-izoinol-1,3(2H)-diónu (17,1 g) v bezvodnom etanole (85 ml) zahrievanému na teplotu spätného toku sa za miešania pridá hydrazínmonohydrát (3,1 ml). Po 3 hodinovom zohrievaní zmesi za refluxu sa roztok ochladí, k roztoku sa pridá etanol (40 ml), roztok sa následne okyslí na pH 1 pridaním koncentrovanej kyseliny chlórovodíkovej a prefiltruje sa. Filtrát sa odparí a zvyšok sa vyčistí sublimáciou (teplota kúpeľa 170 °C pri tlaku 6,6 Pa), za získania (R)-2-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutyl)amínhydrochloridu vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok produktu: 9,89 g (88 %);

Teplota topenia: 187 - 191 °C.

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, DMSO-d₆-D₂O): 1,05 (d, 3H, CH₃), 2,06 - 2,36 (m, 2H, CF₃CH₂), 2,36 - 2,54 (m, 1H, CHCH₃), 2,73 (dd, 1H, CH₂N), 2,87 (dd, 1H, CH₂N), 8,20 (šir. s, 2H, NH₂).

Stupeň h

Metyl-(R)-3-metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl)indol-3-ylmetyl]benzoát

Zmes (R)-2-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutyl)amínhydrochloridu (9,79 g), metyl-4-(5-karboxy-1-metylinol-3-ylmetyl)-3-metoxibenzoátu (20,55 g), 4-dimetylaminopyridínu (7,45 g), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydrochloridu (15,07 g) a trietylaminu (9,3 ml) sa rozpustí v bezvodnom metylénchloride

(240 ml) a získaný roztok sa mieša pod inertnou atmosférou počas 18 hodín. Zmes sa zriedi metylénchloridom (200 ml) a dvakrát premyje 1 N kyselinou chlorovodíkovou. Spojené kyslé podiely sa spätne extrahujú metylénchloridom a spojené organické extrakty sa premyjú (vodou a soľankou), vysušia nad síranom horečnatým a odparia. Zvyšok sa vyčistí tlakovou chromatografiou s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou metylénchloridu a etylacetátu v objemovom pomere 97 : 3, za získania metyl-(R)-3-metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl)indol-3-ylmetyl]benzoátu vo forme bieleho pevného produktu.

Výtazok produktu: 14,48 g (55 %);

Teplota topenia: 150 - 151 °C.

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, CDCl₃): 1,12 (d, 3H, CH₃), 1,98 - 2,08 (m, 1H, CHCH₃), 2,12 - 2,44 (m, 2H, CF₃CH₂), 3,30 - 3,58 (m, 2H, CH₂N), 3,76 (s, 3H, NCH₃), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 4,13 (s, 2H, ArCH₂Ar'), 6,23 (šir. t, 1H, NHCO).

Stupeň i

Kyselina (R)-3-metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl)indol-3-ylmetyl]benzoová

K roztoku metyl-(R)-3-metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl)indol-3-ylmetyl]benzoátu (14,38 g) v metanole (120 ml) a čerstvo destilovanom tetrahydrofuráne (120 ml) sa pod inertnou atmosférou pridá roztok monohydrátu hydroxidu lítneho. Po 18 hodinách sa rozpúšťadlo odparí a zvyšok sa rozpustí vo vode (250 ml) a čerstvo destilovanom tetrahydrofuráne (23 ml), roztok sa okyslí na pH 1 prídavkom koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a zriedi sa vodou (150 ml). Zrazenina sa oddelí a premyje vodou za získania kyseliny (R)-3-metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl)indol-3-ylmetyl]benzoovej.

Výtazok produktu: 14,28 g (100 %);

Teplota topenia: 218 - 223 °C.

Parciálne nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, DMSO-d₆): 1,00 (d, 3H, CH₃), 2,04 - 2,28 (m, 2H, CF₃CH₂), 2,32 - 2,44 (m, 1H, CHCH₃), 3,21 (šir. t, 2H, CH₂N), 3,76 (s, 3H, NCH₃), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 4,07 (s, 2H, ArCH₂Ar'), 8,43 (šir. t, 1H, NHCO).

Príklad 3

(R)-3-Metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl)indol-3-ylmetyl]-N-(2-metylfenylsulfonyl)-benzamid

K zmesi 4-(5-karboxy-1-metylindol-3-ylmetyl)-3-metoxi-N-(2-metylfenylsulfonyl)benzamid (103,5 g), 4-dimetylaminopyridínu (112,4 g) a 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydrochloridu (51,8 g) v tetrahydrofuráne (destilovaného z natriumbenzofenónketylu) (2,0 l) sa po dvojhodinovom miešaní pridá (R)-2-metyl-4,4,4-trifluórbutylaminhydrochlorid (42,6 g) a získaná reakčná zmes sa mieša cez noc (asi 18 hodín, neúplná reakcia) a ďalej sa zohrieva za refluxu počas 2 hodín (reakcia dokončená). Ochladená reakčná zmes sa zriedi etylacetátom (2 l), premyje 1 N kyselinou chlorovodíkovou (dvakrát) a soľankou, vysuší nad síranom horečnatým a odparí. Zvyšok (138,6 g) sa spojí s nečistým produktom z podobných procesov (28,0 g) a vyčistí sa tlakovou chromatografiou pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou metylénchloridu a etylacetátu v postupných objemových pomeroch 1:0, 9:1 a 3:1 za získania pevného

ho produktu, ktorý sa rozmieša (dvakrát) s éterom za získania surového požadovaného produktu (135,2 g), ktorý sa rekryštalizuje z etanolu (1,2 l) a acetónu (0,3 l) po zahutnení materského roztoku na objem asi 0,9 l a ochladení a vysušení za vákua, sa získa požadovaný produkt vo forme bielej kryštalickej pevnej látky.

Výtazok produktu: 117,1 g (65 %);

Teplota topenia: 141,5 - 143,5 °C.

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, DMSO-d₆): 1,01 (d, 3H, CH₃), 2,0 - 2,2 (m, 2H, CF₃CH₂), 2,3 - 2,5 (m, 1H, CHCH₃), 2,61 (s, 3H, ArCH₃), 3,23 (šir. t, 2H, CH₂N), 3,76 (s, 3H, NCH₃), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 4,07 (s, ArCH₂Ar'), 7,13 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,38 - 7,69 (m, 6H), 7,72 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,46 (šir. t, 1H, NHCO).

Elementárna analýza:

C₃₁H₃₂F₃N₃O₅S

	C (%)	H (%)	N (%)
vypočítané	60,48	5,24	6,83
nájdené	60,47	5,27	6,67

Východiskový 5-karboxyindolový derivát sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom:

Stupeň a

Kyselina 4-(5-metoxycarbonyl-1-metylindol-3-ylmetyl)-3-metoxibenzoová

K roztoku metyl-4-(5-metoxycarbonyl-1-metylindol-3-ylmetyl)-3-metoxibenzoátu (105,1 g) v tetrahydrofuráne (1,4 l) sa pridá metanol (450 ml) a deionizovaná voda (450 ml), potom sa k uvedenej zmesi pridá ekvimolárne množstvo monohydrátu hydroxidu lítneho (12,00 g). Po 28 hodinovom miešaní reakčnej zmesi sa zmes okyslí na pH 2 prídavkom 6 N kyseliny chlorovodíkovej (60 ml). Po odparení organických rozpúšťadiel sa vylúči surový produkt (104,2 g), ktorý sa odfiltruje a vysuší za vákua, následne sa rekryštalizuje rozpustením vo vriacom tetrahydrofuráne (600 ml), prídavkom toluénu (asi 1,2 l) a zahutnením na objem asi jedného litra. Po ochladení, miešaní cez noc, filtrácii a vysušení za vákua sa získa prvý podiel produktu (71,1 g). Druhá podobná rekryštalizácia tohto produktu z tetrahydrofuránu (500 ml) a toluénu (1 l) poskytne kyselinu 4-(5-metoxycarbonyl-1-metylindol-3-ylmetyl)-3-metoxibenzoovú vo forme belavej pevnej látky.

Výtazok produktu: 58,3 g (57,7 %).

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, DMSO-d₆): 3,78 (s, 3H, NCH₃), 3,83 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 4,07 (s, ArCH₂Ar'), 7,17 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,43 - 7,50 (m, 3H), 7,75 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H).

Rovnaká kyselina benzoová získaná podobným postupom, ale prečistená tlakovou chromatografiou pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou metylénchloridu, tetrahydrofuránu a kyseliny octovej v nasledovných objemových pomeroch: 1:0:0, 1:9:0 a 0:400:1 a izoláciou a vysušením za vákua kryštálov vytvorených v odstavených metylénchlorido: tetrahydrofuránových frakciách, má teplotu topenia 228,0 až 229,5 °C. Ďalšie množstvo kyseliny benzoovej (23,6 g, 23,3 %) a spätne získaného esteru (11,5 g, 10,7 %) sa získa zahutnením a tlakovou chromatografiou materských lúhov s použitím elučnej sústavy tvorenej metylénchloridom a tetrahydrofuránom s nasledovnými objemovými pomermi: 1:0, 3:1, 2:1.

Stupeň b

4-(5-Metoxycarbonyl-1-metylindol-3-ylmetyl)-3-me-

toxy-N-(2-metylfenylsulfonyl)benzamid

K roztoku kyseliny 4-(5-metoxycarbonyl-1-metylin-
dol-3-ylmetyl)-3-metoxycarboxová (129,5 g) v tetrahy-
drofuráne (3,0 l, destilovaný z natriumbenzofenónketylu),
prípravenému zohrievaním na teplotu 50 °C až do oka-
mihi, kedy nastane úplné rozpustenie a následným
ochladením na laboratórnu teplotu na kúpeli ľad-voda, sa
pridá 4-dimetylaminopyridín (56,6 g) a 1-(3-dimetyl-
aminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydrochlorid (102,4 g),
následne sa získaná zmes mieša počas jednej hodiny. K
zmesi sa potom pridá 2-metylbenzénsulfónamid (67,1 g)
a reakčná zmes sa mieša počas asi 3 dní. Reakčná zmes
sa zriedi etylacetátom (2,0 l) a premyje 1 N kyselinou
chlorovodíkovou (dvakrát) a soľankou (3-krát až do
neutrálnej reakcie), pričom vodné extrakty sa spätne
premyjú etylacetátom. Spojený etylacetátový roztok sa
vysuší nad síranom horečnatým a čiastočne odparí za
získania kaše pevného produktu v etylacetáte (asi 0,5 l),
ktorá sa cez noc vloží do chladničky. Izoláciou pevného
podielu sa získa surový produkt vo forme svetloružovej
pevnnej látky.

Výťažok produktu: 158,5 g (88 %).

Chromatografiou na tenkej vrstve sa stanovilo, že
produkt je v podstate čistý. Po rekryštalizácii, rozpuste-
ním v horúcom tetrahydrofuráne (1,5 l), filtráciou za ho-
rúca, zriedením etylacetátom (2,0 l) a zahustením varom
na finálny objem asi 2,5 l sa získa prvý podiel 4-(5-me-
toxykarbonyl-1-metylin-3-ylmetyl)-3-metoxycarboxy-N-(2-
metylfenylsulfonyl)benzamid (105,5 g, 59 %) vo forme
bielej pevnnej látky.

Teplota topenia produktu: 211 - 213 °C.

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum
(250 MHz, DMSO-d₆): 2,60 (s, 3H, ArCH₃), 3,76 (s, 3H,
NCH₃), 3,82 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,92 (s, 3H, ArOCH₃),
4,04 (s, ArCH₂Ar'), 7,15 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,38 -
7,58 (m, 6H), 7,75 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,17 (s,
1H).

Zahustením materských lúhov sa získali dva doda-
točné podiely (35,5 g, 20 %) a surový produkt (39,5 g).

Stupeň c

4-(5-Karboxy-1-metylin-3-ylmetyl)-3-metoxycarboxy-N-(2-
metylfenylsulfonyl)benzamid

Zmes 4-(5-metoxycarbonyl-1-metylin-3-ylmetyl)-
3-metoxycarboxy-N-(2-metylfenylsulfonyl)benzamid (130,0 g),
tetrahydrofuránu (1,0 l) a 1 N roztoku hydroxidu sodné-
ho (1,0 l) sa zahrieva cez noc pri teplote asi 60 °C, ná-
sledne sa k zmesi pridá ďalšie množstvo 1 N roztoku
hydroxidu sodného (200 ml) a zmes sa ešte zohrieva po-
čas 5 hodín pri teplote 60 °C. Ochladená reakčná zmes sa
okyslí 6 N kyselinou chlorovodíkovou (250 ml) a extra-
huje etylacetátom. Etylacetátový roztok sa trikrát pre-
myje soľankou, vysuší nad síranom horečnatým a odparí
za získania pevného produktu, ktorý sa vysuší za vákuu
pri teplote 50 °C za získania 4-(5-karboxy-1-metylin-3-yl-
metyl)-3-metoxycarboxy-N-(2-metylfenylsulfonyl)benzamid.
Výťažok produktu: 12,9 g (100 %, počítané ako 0,45
hydrát);

Teplota topenia: 255 - 257 °C.

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum
(300 MHz, DMSO-d₆): 2,60 (s, 3H, ArCH₃), 3,76 (s, 3H,
NCH₃), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 4,05 (s, 2H, ArCH₂Ar'),
7,15 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,39 - 7,51 (m, 5H), 7,58 (šir.
t, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H).

Elementárna analýza:

C₂₆N₂H₂₄O₆S · 0,45 H₂O

	C (%)	H (%)	N (%)
vypočítané	62,37	5,01	5,60
nájdene	62,60	5,03	5,52

Metyl-4-(5-metoxycarbonyl-1-metylin-3-ylme-
tyl)-3-metoxycarboxát použitý v stupni a sa môže zís-
kať z metylindol-5-karboxylátu a metyl-4-brómmetyl-
3-metoxycarboxátu s použitím podobného postupu ako
je opísaný v stupni b príkladu 1 a následnou metyláciou
s použitím podobného postupu ako je opísaný v stupni
c príkladu 1. Metyl-4-(5-metoxycarbonyl-1-metylin-3-yl-
metyl)-3-metoxycarboxát, získaný esterifikáciou
kyseliny 4-(5-karboxy-1-metylin-3-ylmetyl)-3-me-
toxybenzoovej metanolom a acetylchloridom, ďalej fil-
tráciou cez silikagélové lôžko pri eluovaní metylén-
chloridom v kontinuálnom extraktore, odparením a
rozmicšaním s éterom, má teplotu topenia 138 - 139 °C.

Príklad 4

V tomto príklade sú ilustrované reprezentatívne
farmaceutické prípravky, ktoré sa môžu použiť na tera-
peutické alebo profylaktické podanie zlúčeniny vše-
obecneho vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnej
soli (ďalej uvedených ako Zlúčenina X'):

1) Tableta 1	mg/tableta
Zlúčenina X'	100,0
Laktóza	77,5
Povidon	15,0
Nátriuncroscarmelóza	12,0
Mikrokryštalická celulóza	92,5
Stearát horečnatý	3,0
	300,0

2) Tableta 2	mg/tableta
Zlúčenina X'	20,0
Mikrokryštalická celulóza	410,0
Škrob	50,0
Nátriunglykolát škrobu	15,0
Stearát horečnatý	5,0
	500,0

3) Kapsula	mg/kapsulu
Zlúčenina X'	10,0
Koloidný oxid kremičitý	1,5
Laktóza	465,5
Predželatinizovaný škrob	120,0
Stearát horečnatý	3,0
	600,0

4) Injekcia 1 (1 mg/ml)	mg/ml
Zlúčenina X' (voľná kyselina)	1,0
Hydrogénfosfát sodný	12,0
Dihydrogénfosfát sodný	0,7
Chlorid sodný	4,5
1,0 N Roztok hydroxidu sodného (nastavenie pH na 7,0 - 7,5)	q.s.
Voda pre injekcie	q. s. ad 1 ml

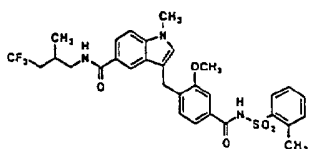
5) Injekcia 2 (10 mg/ml)	mg/ml
Zlúčenina X'	10,0
Dihydrogénfosfát sodný	0,3
Hydrogénfosfát sodný	1,1
Polyetylén glykol 400	200,0
1,0 N Roztok hydroxidu sodného (nastavenie pH na 7,0 - 7,5)	q. s.
Voda pre injekcie	q. s. ad 1 ml

6) Aerosol	mg/balenie
Zlúčenina X'	20,0
Kyselina olejová	10,0
Trichlórmnonofluórmétán	5 000,5
Dichlórdifluórmétán	10 000,0
Dichlórtetrafluóretán	5 000,0

Je samozrejmé, že uvedené farmaceutické prípravky sa môžu modifikovať podľa všeobecne známych farmaceutických techník tak, aby obsahovali rôzne množstvá a rôzne typy aktívnej prísady tvorenej zlúčeninami X'. Aerosol 6 sa môže použiť v rozprašovači vybavenom mechanickou pumpičkou.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 5-(2-Metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl)indolový derivát vzorca (I)



2. Zlúčenina podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú - c a s a t ý m**, že je v racemickej forme.

3. Zlúčenina podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú - c a s a t ý m**, že je vo forme v podstate čistého enantioméru, predovšetkým v (R)-forme.

4. Zlúčenina podľa nároku 1 až 3, **v y z n a č u - j ú c a s a t ý m**, že je vo forme farmaceuticky prijateľnej soli.

5. Zlúčenina podľa nároku 1 až 4, **v y z n a č u - j ú c a s a t ý m**, že farmaceuticky prijateľná soľ je tvorená lítnou, sodnou alebo draselnou soľou.

6. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že (A) zodpovedajúca kyselina 3-metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl)indol-3-ylmetyl]-benzoová sa uvedie do reakcie s 2-metylbenzénsulfónamidom v prítomnosti dehydratačného činidla alebo sa uvedie do reakcie reaktívny derivát uvedenej kyseliny benzoovej s 2-metylbenzénsulfónamidom alebo jeho soľou, alebo

(B) 2-Metyl-4,4,4-trifluórbutylamin sa acyluje 4-(5-karboxy-1-metylindol-3-ylmetyl)-3-metoxi-N-(2-metylphenylsulfonyl)benzamidom v prítomnosti dehydratačného činidla alebo sa acyluje reaktívnym derivátom uvedenej karboxyindolu, pričom:

- v prípade, že sa má zlúčenina získať v podstate v enantioméne čistej forme, potom sa uvedený postup prípadne uskutoční pri použití v podstate enantioméne čistého východiskového materiálu, alebo

- v prípade, že sa má zlúčenina získať v podstate v enantioméne čistej forme, potom sa alternatívne oddeli požadovaná opticky aktívna forma s použitím konvenčného postupu, alebo

- v prípade, že sa má získať farmaceuticky prijateľná soľ uvedenej zlúčeniny, potom sa 3-metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl)indol-3-ylmetyl]-N-(2-metylphenylsulfonyl)benzamid uvedie do reakcie s vhodnou zásadou, ktorá poskytuje fyziologicky prijateľný kation.

7. Kyselina 3-metoxi-4-[1-metyl-5-(2-metyl-4,4,4-trifluórbutylkarbamoyl)indol-3-ylmetyl]benzoová alebo ester uvedenej kyseliny benzoovej s alkoholom všeobecného vzorca HOR^h , v ktorom R^h znamená vhodne odstrániteľnú ochrannú skupinu kyseliny, alebo adičnú soľ so zásadou uvedenej benzoovej kyseliny.

8. 2-Metyl-4,4,4-trifluórbutylamin alebo jeho adičná soľ s kyselinou.

9. Zlúčenina podľa nároku 8, **v y z n a č u - j ú c a s a t ý m**, že je vo forme v podstate čistého (R)-enantioméru.

10. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u - j ú c i s a t ý m**, že obsahuje zlúčeninu podľa niektorého z nárokov 1 až 5, spoločne s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom.

Koniec dokumentu