

ROMANIA

(19) OFICIUL DE STAT
PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
București



(11) Nr. brevet: **108562 B1**

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 209/24;
C 07 D 209/18; C 07 D 209/50;
A 61 K 31/40

(12)

BREVET DE INVENTIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **146517**

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: **10.12.90**

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate: 8927981.4 GB 11.12.89

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.06.94 BOPI nr. 6/94

(56) Documente din stadiul tehnicii:
EPO 220.066 B1

(45) Data publicării brevetului:
BOPI nr.

(71) Solicitant: Imperial Chemical Industries PLC, Londra, GB

(73) Titular: (71)

(72) Inventatori: Jacobs Robert Toms, US

(54) Derivați de carbamoil, procedee pentru prepararea acestora,
compoziții farmaceutice, care îi conțin și
intermediari în sinteza acestora

(57) Rezumat: Prezenta invenție se referă la derivați de carbamoil, procedee pentru prepararea acestora, compoziții farmaceutice, care îi conțin și intermediari în sinteza acestora. Derivați de carbamoil, conform invenției, ca atare sau sub formă de compoziții farmaceutice, sunt utilizați în

tratamentul maladiilor, care implică leucotrienele și anume în tratamentul maladiilor alergice sau inflamatorii, precum și în condiții de șoc endotoxic sau traumatic.

Revendicări: 7

RO 108562 B 108562 B1

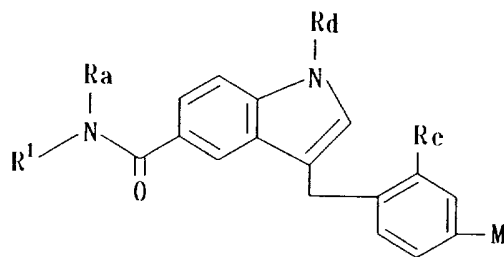


Prezenta invenție se referă la derivați de carbamoil, procedee pentru prepararea acestora, compoziții farmaceutice care îi conțin și intermediari în sinteza acestora.

Derivații de carbamoil, ca atare sau sub formă de compoziții farmaceutice, sunt utilizați în tratamentul maladiilor care

implică leucotrienele și anume în tratamentul maladiilor alergice sau inflamatorii, precum și în condiții de șoc endotoxic sau traumatic.

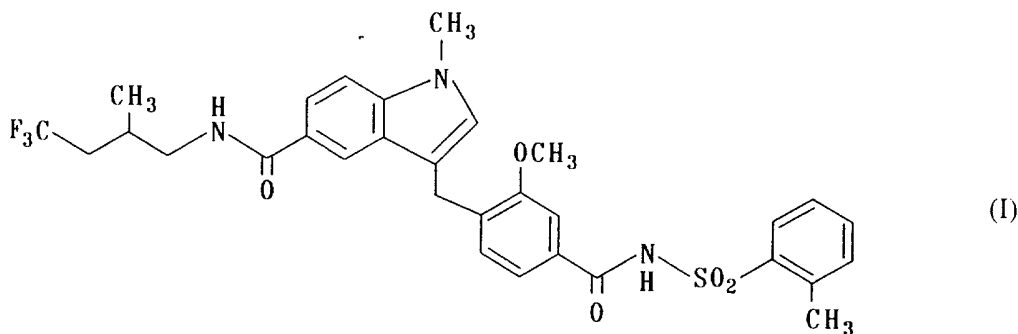
5 Se cunosc derivați de 5-carbamoil indol cu formula generală:



în care, printre alte semnificații, R₁ reprezintă o grupare alchil cu 2...10 atomi de carbon care conțin în mod opțional 1 sau mai mulți substituenți de fluor, Ra este hidrogen sau metil, Rc reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, Rd include hidrogen și alchil cu 1...10 atomi de carbon, iar M reprezintă radicali cu formula -CO-NH-SO₂R₆, în care R₆ include aril cu 6...12 atomi de carbon, care poate fi substituit

10 cu 1 sau 2 substituenți selectați dintre: halogen, amină, alchil cu 1...4 atomi de carbon, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, trifluor metil, precum și săruri acceptabile farmaceutic ale acestor compuși (EP 0 220 066 B1).

15 Un derivat de carbamoil, conform invenției, este 3-metoxi-4-[1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutilcarbamoil) indol-3-il metil]-N-(2-metilfenilsulfonil) benzamidă cu formula structurală I:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Compusul cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia se obține prin reacția acidului 3-metoxi-4-[1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutilcarbamoil) indol-3-il metil] benzoic cu 2-metilbenzensulfonamida în prezența unui agent de deshidratare și a unui solvent sau diluant adecvat, la o temperatură în intervalul 10...50°C, sau prin reacția unui

20 derivat reactiv al acidului benzoic menționat cu metil-benzensulfonamida sau cu o sare a acesteia, în prezența unui solvent sau diluant adecvat, reacția efectuându-se, fie cu materii prime pure din punct de vedere enantiomeric, fie prin separarea din amestecul racemic obținut, a formei optic active dorite, prin metode convenționale, atunci când se urmărește obținerea unei anumite forme enantiomere în mare măsură pură, iar dacă se dorește prepararea unei săruri

acceptabile farmaceutic, se lasă să reacționeze compusul cu formula I rezultat cu o bază adecvată care aduce un cation acceptabil din punct de vedere fiziologic.

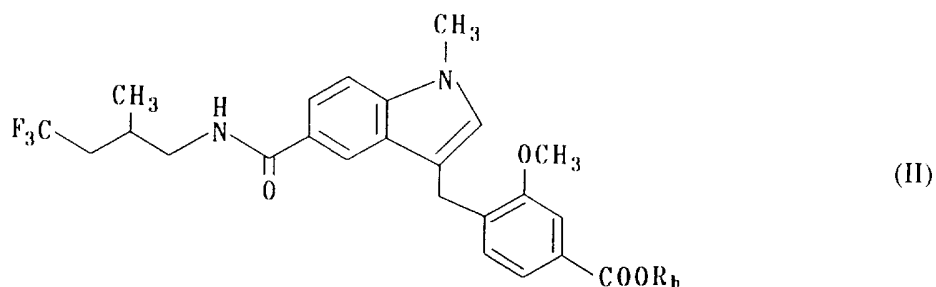
Derivații de carbamoil cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia se pot obține, de asemenea, prin acilarea 2-metil-4,4,4-trifluorbutilaminei, fie cu 4-(5-carboxi-1-metil-indol-3-ilmetil)-3-metoxi-N-(2-metilfenilsulfonyl) benzamida în prezența unui agent de dehidratare și a unui solvent sau diluent adecvat la temperaturi în domeniul 10...85°C, fie cu un derivat reactiv al carboxiindolului menționat în prezența unui solvent sau diluent inert, scilicet efectuându-se, fie cu materii prime în mare măsură pure din punct de vedere enantiomeric, fie prin separarea din amestecul racemic, a formei optice

active dorite, printr-o metodă convențională, iar dacă se dorește prepararea unei săruri acceptabile farmaceutic, se lasă să reacționeze compusul cu formula I rezultat, cu o bază adecvată care aduce un cation acceptabil fiziologic.

Derivații de carbamoil, conform prezentei invenții, împreună cu un diluent sau suport acceptabil farmaceutic formează compoziții farmaceutice cu proprietăți antagoniste leucotrienelor, utilizate în tratamentul alergiilor sau a unor maladii inflamatorii.

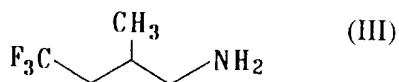
Un obiect al prezentei invenții îl constituie și unii intermediari care intervin în sinteza derivatului de carbamoil cu formula I.

Unul dintre acești intermediari este compusul cu formula generală II:



în care R_h este un atom de hidrogen sau o grupare metil, precum și sărurile de adiție ale acidului menționat, cu o bază.

Al doilea intermediar care face obiectul prezentei invenții este 2-metil-4,4,4-trifluorbutilamina, cu formula III:



sau o sare de adiție a acestei amine cu un acid.

Prezenta invenție se referă la un derivat de 5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutyl carbamoil) indol cu formula structurată I, prezentată anterior, care se obține atât sub formă racemică, cât și sub forma unui enantiomer îndeosebi pur, mai ales de forma (R), precum și la săruri accep-

tabile farmaceutic ale acestui derivat.

Datorită atomului de carbon asimetric substituit în grupa 2-metil-4,4,4-trifluorbutylcarbamoil, compusul cu formula I poate să se găsească și să fie izolat în forme optice active și racemică. Compusul poate prezenta polimorfism. De asemenea, compusul poate forma solvați. Prezenta invenție se referă la orice formă: racemică, optic activă sau polimorfă, de solvent sau la amestecuri ale acestora, care prezintă proprietăți antagonist leucotrienelor, fiind bine cunoscută în domeniu prepararea formei optice active (fie prin redizolvarea formei racemice, fie prin sinteza din materiale inițiale optice active), precum și determinarea proprietăților antagonist leucotrenei prin testele standard descrise

mai jos. Este de preferat să se folosească compusul de formula I sub o formă care este caracterizată prin aceea că conține, de pildă, cel puțin 95, 98 sau 99% exces enatiometric (ee) de forma (R).

Este de preferat ca grupa 2-metil-4,4,4-trifluorbutilcarbamoil să fie de forma (R) optic activă.

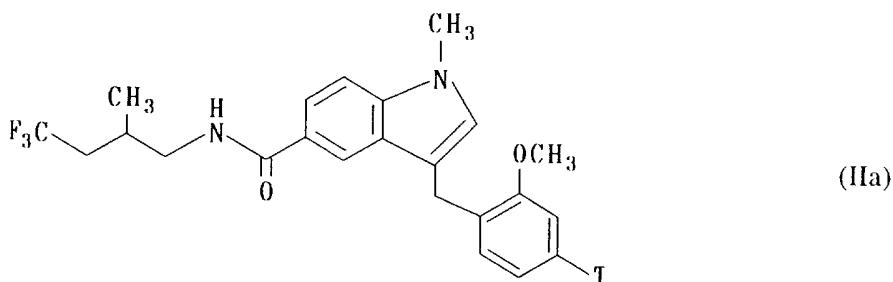
Formele specifice ale compusului conform cu invenția sunt descrise în exemplele însoțitoare și se pot folosi fie sub forma de acid liber, fie sub formă de sare farmaceutic acceptabilă corespunzătoare.

Exemple de săruri farmaceutic acceptabile potrivit sunt sărurile formate cu baze care aduc un cation fiziologic acceptabil, ca de exemplu metal alcalin (îndeosebi litium, sodiu, și potasiu), metal alcalino-

pământos (îndeosebi calciu și magneziu), aluminiu și săruri de amoniu, cât și sărurile preparate cu baze organice corespunzătoare ca: trietilamină, morfolină, piperidină și trietanolamină.

Un compus de formula I se poate prepara prin procedee care cuprind procedee bine-cunoscute în domeniu pentru producerea de compuși carbociclici structurali analogi. Aceste procedee pentru prepararea unui compus de formula I, așa cum este definit mai sus, sunt prevăzute ca fiind trăsături ale invenției de față și sunt ilustrate prin următoarele variante de procedee de preparare:

A). Reacționarea unui compus cu formula IIa:



în care T este o grupare carboxi, cu 2-metilbenzensulfonamidă în prezența unui agent de deshidratare sau reacționarea unui derivat reactiv al derivatului cu formula II cu 2-dietilbenzensulfonamidă sau o sare a acesteia.

În continuare acest compus va fi menționat ca acid benzoic liber cu formula IIa.

Astfel, un acid benzoic liber de formula IIa se poate lăsa să reacționeze cu un agent de deshidratare potrivit, de exemplu, cu dicitlohexil barbodiimidă sau 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimidă, sau cu o sare de clorhidrat sau bromhidrat a acestora, eventual împreună cu o bază organică, ca 4-dimetilaminopiridină și cu 2-metilbenzensulfonamidă în prezența unui solvent sau diluent potrivit, precum clorură de metilen, la o temperatură

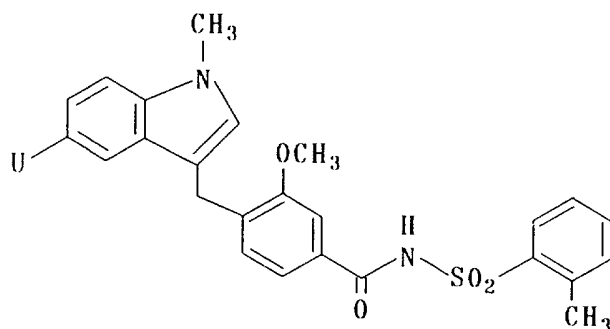
cuprinsă în intervalul, de la 10 la 50°C, dar, de preferință, la sau aproape de temperatura ambiantă.

În mod alternativ, un derivat reactiv de un acid benzoic de formula IIa, de pildă, o halogenură de acid (ca acidul clorhidric), anhidridă acidă sau o anhidridă acidă mixtă (ca cea formată din acid N,N-difenilcarbamic și acidul benzoic de formula II prin reacționarea sării de sodiu și a ultimului acid cu clorură de N,N-difenilcarbamoilpiridiniu), se poate lăsa să reacționeze cu o sare de metal alcalin (ca litium, sodiu sau potasiu) a 2-metilbenzensulfonamidei, în mod convenabil, la sau aproape de temperatura ambiantă și într-un solvent sau diluent potrivit, de pildă, tetrahidrofuran, dimetilformamidă sau clorură de metilen.

Un acid benzoic de formula IIa, în care

T este o grupă carboxi, se poate obține prin descompunerea unui ester benzoic potrivit de formula IIa, în care T este COOR_h , în care R_h este o grupă de protecție pentru acid cu îndepărtare convenabilă ca de pildă, fenil, benzil sau (1-6C) - alchil purtând, eventual, un substituent acetoxi, (1-4C) alcoxi sau (1-4C) alchiltio. O valoare preferată pentru R_h este, de pildă, metil, etil, propil, *t*-butil, acetoximetil, metoximetil, 2-metoxietil, metiltiometil, fenil sau benzil. Cea mai preferată valoare pentru R_h este metil. Acest compus este menționat în continuare ca "ester benzoic cu formula II."

Descompunerea unui ester benzoic de formula II se poate face folosind oricare



(IIIa)

în care U este carboxi (compus menționat în continuare ca "acid indolcarboxilic de formula IIIa") în prezența unui agent de deshidratare sau cu un derivat reactiv al unui acid indolcarboxilic de formula IIIa.

Folosirea de 2-metil-4,4,4-trifluorbutilamină racemică va da un derivat de carbamoil racemic de formula I și folosirea de 2-metil-4,4,4-trifluorbutilamină care este îndeosebi enantiomeric pură va da un derivat de carbamoil corespunzător de formula I care este îndeosebi enantiomeric pur.

Astfel, de pildă, un acid indolcarboxilic de formula IIIa se poate lăsa să reacționeze cu un agent de deshidratare potrivit, de pildă, cu 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă, sau cu o sare a sa, clorhidrat sau bromhidrat, eventual împreună

dintr-o varietate de metode binecunoscute în domeniu. O metodă preferată pentru descompunerea unui ester de formula II cuprinde reacționarea esterului cu o bază potrivită, așa cum este descris în exemplul 1. Dacă se folosește o astfel de metodă, acidul benzoic rezultat de formula IIa în care T este o grupă carboxi, se obține: mai întâi ca sarea corespunzătoare a bazei folosită pentru hidroliză și se poate izola ca atare sau se poate converti la forma de acid liber printr-o metodă obișnuită de acidulare, de pildă, prin reacționare cu un acid puternic potrivit, ca acid clorhidric sau acid sulfuric.

B). Acilarea de 2-metil-4,4,4-trifluorbutilamină cu un acid carboxilic de formula IIIa:

cu o bază organică, de pildă, 4-dimetilaminopiridină, și cu 2-metil-4,4,4-trifluorbutilamină sau cu o sare a sa, îndeosebi o sare de clorhidrat sau de bromhidrat, eventual împreună cu o bază organică, de pildă, 4-dimetilaminopiridină, în prezența unui solvent sau diluent potrivit, de pildă, tetrahidrofuran sau 1,2-dimetoxietan, la o temperatură în intervalul, de 10 la 85°C, de exemplu în tetrahidrofuran la, sau aproape de 67°C.

În mod alternativ, un derivat reactiv de un acid indolic de formula IIIa, de pildă, o halogenură acidă (ca acid clorhidric), anhidrică acidă sau anhidridă acidă mixtă (ca cea formată cu cloroformiat de etil în prezența unei baze organice, ca, de exemplu, trietilamină sau 4-dimetilaminopiridină) sau un ester alchilic inferior (ca

esterul metilic) se poate folosi ca agent de acilare, în mod convenabil împreună cu un solvent sau diluent inert potrivit, de pildă, diclormetan, tetrahidrofuran sau 1,2-dimetoxietan.

Un acid indolcarboxilic de formula IIIa, în care U este o grupă carboxi se poate obține prin descompunerea unui ester indolic potrivit de formula IIIa, în care U este COOR_j, în care R_j este o grupă de protecție de acid convenabil de îndepărtat (care compus este menționat mai jos ca "ester indolic de formula IIIa") de pildă, fenil, benzil sau (1-6C) alchil, eventual purtând un substituent acetoxi, (1-4C) alcoxi sau (1-4C) alchiltio. Valoarea deosebită pentru R_j este, de pildă, metil, etil, propil, t-butilacetoximetil, metoximetil, 2-metoxietil, metiltiometil, fenil sau benzil. Valorile preferate pentru R_j cuprind metil și benzil.

Se poate considera că descompunerea unui ester indolic de formula IIIa se poate executa folosind oricare dintr-o varietate de metode binecunoscute în domeniu. O metodă preferată pentru descompunerea unui ester indolic de formula IIIa, cuprinde reacționarea esterului cu o bază potrivită, așa cum este descris în exemplul 3.c. Dacă se folosește o astfel de metodă, acidul indol-carboxilic rezultat de formula IIIa în care U este o grupă carboxi, se obține mai întâi sub formă de sare corespunzătoare de baza folosită pentru hidrolizare și se poate izola ca atare sau convertită sub forma de acid liber printr-o metodă obișnuită de acidulare, prin reacționare cu un acid puternic adecvat, ca acid clorhidric sau acid sulfuric.

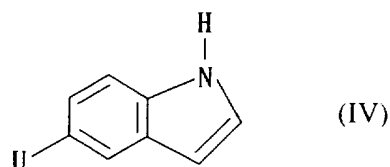
Intermediarul 2-metil-4,4,4-trifluorbutilamina, cu formula structurală III atât sub formă racemică cât și sub forma unui enantiomer îndeosebi puri mai ales forma (R), (de preferință izolată ca o sare acidă de adiție, ca de exemplu clorhidrat și prepararea sa, reprezintă un alt obiect al

prezentei invenții. Amina se poate prepara sub forma racemică sau optic activă din acid 4,4,4-trifluorbutiric sau un ester al acestuia, ca de exemplu, esterul etilic așa cum este descris în exemple. Astfel, în exemplul 1 de la g-j și 1 de la k-u sunt descrise două metode similare pentru prepararea de clorhidrat de 2-metil-4,4,4-trifluorbutilamină racemică. Prepararea (R)-2-metil-4,4,4-trifluoraminei optic active, izolată ca sarea de clorhidrat, folosind reactivul auxiliar chiralic (4R, 5S)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinonă, este descrisă în exemplul 2, de la a-g.

Dacă se cere un compus de formula I sub formă substanțial enantiomerică pură, se poate obține fie printr-o metodă care folosește materii prime enantiomeric pure, așa cum este descris mai sus, fie prin separarea formei optic active dorite, folosind o metodă obișnuită. Dacă un compus de formula I este obținut și se dorește o sare farmaceutic acceptabilă a sa, aceasta se obține prin reacționarea compusului de formula I cu o bază potrivită care comportă un cation fiziologic acceptabil.

Materiile prime necesare pentru metodele de mai sus se pot obține prin metode care sunt alese dintre metodele standard din chimia organică, metode care sunt analoge cu sinteza de compuși cunoscuți, structurali similari și metode care sunt analoge cu metodele descrise mai sus și cu cele descrise în exemple.

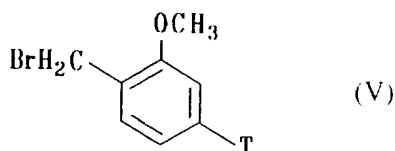
Materiile prime cu formulele II și III, se pot prepara în mod convenabil pornind de la acid indol-5-carboxilic cu formula IV:



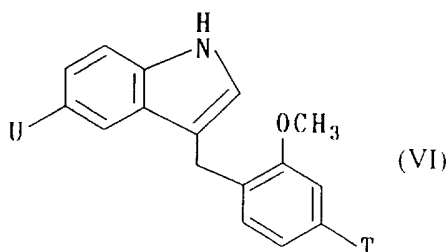
în care U este carboxi. Astfel, acidul cu formula IV, în care U este carboxi se poate esterifica printr-o metodă obișnuită pentru a forma un ester corespunzător de formula

11

IV, în care U are semnificația COOR_j și R_j are semnificația de mai sus. Un ester de formula IV, în care U este COOR_j se poate substitui în poziția 3 din indol folosind un ester alfa-bromtoluic de formula V:



în care T este COOR_h și R_h are semnificația de mai sus, folosind o metodă similară cu cea descrisă în exemplul 1 b pentru a obține un diester corespunzător de formula VI:



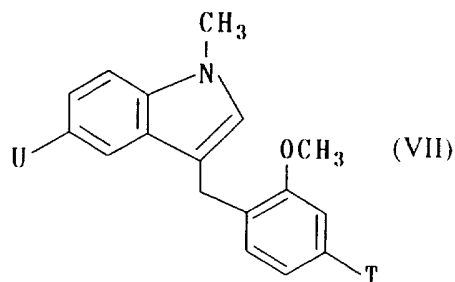
în care T este COOR_h și U este COOR_j . Un ester *alfa*-bromtoluic de formula V se poate prepara printr-o metodă obișnuită, de pildă, așa cum este descris în E.P.A. 220066 și U.S. 4859692.

De exemplu, esterul metilic poate fi preparat prin reacția acidului 3-metoxi-4-metil-benzoic cu clorură de acetyl și după aceea cu metanol pentru a obține metil-3-metoxi-4-metilbenzoat și apoi prin reacția acestui ester cu brom rezultă un ester α -brom toluic cu formula V.

Un diester de formula VI se poate converti la un diester corespunzător de formula VII prin alchilare în poziția 1 utilizând metoda din exemplul 1.c și un agent de alchilare obișnuit, de pildă, iodură de metil.

Prin conversia selectivă a grupei esterice din formula COOR într-o grupă carboxi, un diester de formula VII:

12



în care T este COOR_h și U este COOR_j , se poate converti într-un acid indolcarboxilic corespunzător de formula VII, în care T este COOR_h și U este carboxi. De pildă, un diester de formula VII, în care T este COOR_h în care R_h este metil și U este COOR_j în care R_j este benzil se poate converti într-un acid indolcarboxilic corespunzător de formula VII, în care U este carboxi și T este COOR_h , în care R_h este metil, prin hidrogenoliza grupei benzil folosind o metodă similară cu cea descrisă în exemplul 1.d. Acidul indolcarboxilic rezultat de formula VII se poate converti la materia primă corespunzătoare, ca ester benzoic de formula II, în care T este COOR_h folosind o metodă similară cu cea din procedeul (B) de mai sus, de pildă, cum este descris în exemplul 1.o și exemplul 2.h.

Utilizarea de 2-metil-4,4,4-trifluorbutilamină racemică va da esterul benzoic racemic de formula II și folosirea de amină în mod substanțial enantiomeric pură va da ester benzoic, în mod substanțial enantiomeric pur de formula II.

În mod alternativ, prin conversia selectivă a grupei esterice de formula COOR_h într-o grupă carboxi, un diester de formula VII, în care T este COOR_h și U este COOR_j se poate converti la un acid benzoic corespunzător de formula VII, în care T este carboxi și U este COOR . De pildă, un ester dimetilic de formula VII, în care T este COOR_h și U este COOR_j , în care atât R_h cât și R_j sunt metil, se poate hidroliza selectiv printr-o metodă similară cu cea

descrișă în exemplul 3.a dând un acid benzoic de formula VII, în care T este carboxi și U este COOR_j , în care R_j este metil. Acidul benzoic rezultat de formula VII se poate converti la materialul inițial de ester indolic de formula IIIa, în care U este COOR_j folosind o metodă similară cu cea din procedeul (A) de mai sus, de pildă, cum este descris în exemplul 3.b. Materiile prime de formula II, în care T este carboxi sau COOR_n , atât sub formă racemică și sub formă enantiomeric pură, sunt noi, reprezintă obiecte ale prezentei invenții. Dacă este necesar, o materie primă de formula II, care să fie substanțial enantiomeric pură, se poate prepara fie folosind 2-metil-4,4,4-trifluorbutilamină substanțial enantiomeric pură, fie redizolvând amestecul racemic printr-o metodă obișnuită.

După cum s-a indicat mai înainte, compusul de formula I prezintă proprietăți antagonist de leucotriene. Astfel, el antagonizează cel puțin una din acțiunile din unul sau mai mulți metaboliți de acid arachidonic, cunoscuți ca leucotriene, de pildă, C_4 , D_4 și/sau E_4 , care sunt cunoscuți a fi spasmogeni puternici (îndeosebi în plămâni), pentru mărirea permeabilității vasculare și a fi implicați în patogeniza de astmă și inflamație, cât și de șoc endotoxic și șoc traumatic. Compusul de formula I este astfel util în tratamentul maladiilor, în care sunt implicate leucotriene și în care este de dorit antagonismul acțiunilor. Aceste maladii cuprind, de pildă, deranjamente pulmonare alergice ca astmă, febră de fân și rinite alergice și anumite maladii inflamatorii ca bronșite, eczemă ectopică și atopică și psoriazis, cât și maladie cardiovasculară vazospastică și condiții de șoc endototic și traumatic.

Compusul de formula I este un antagonist de leucotrienă puternic și se folosește ori de câte ori este dorită această activitate.

De pildă, compusul de formula I este valoros ca un standard farmacologic pentru dezvoltarea și standardizarea de noi modele de maladii și încercări, pentru folosirea în elaborarea de noi agenți terapeutici pentru tratarea maladiilor în care sunt implicate leucotrenele.

Atunci când se folosește în tratamentul uneia sau a mai multora din maladiile menționate mai sus, compusul de formula I se administrează, în general, ca o compoziție farmaceutică corespunzătoare, care cuprinde compusul de formula I, așa cum este definit mai înainte împreună cu un diluant sau material de suport farmaceutic acceptabil, compoziția fiind adaptată pentru modul special de administrare ales. Aceste compoziții reprezintă un obiect al invenției. Ele se pot obține folosind metode obișnuite și excipienți și lianți uzuali și se pot găsi într-o varietate de forme de dozare. De exemplu, compozițiile pot să fie sub formă de tablete, capsule, soluții sau suspensii pentru administrare orală, sub formă de supozitoare pentru administrare rectală, sub formă de soluții sau suspensii sterile pentru administrare prin injecții sau infuzie intravenoasă sau intramusculară, sub formă de aerosoli sau soluții sau suspensii cețoase pentru administrare prin inhalare și sub formă de pulberi împreună cu diluenți solizi, inerti, farmaceutic acceptabili, ca lactoză, pentru administrare prin insuflare. Dacă este necesară o formă solidă dintr-un compus de formula I, se poate prefera folosirea unei forme amorfe, care se poate prepara prin adăugarea unui acid apos, (acid clorhidric) la o soluție de sare de sodiu a compusului de formula I într-un amestec de alcool și apă, de pildă, amestec de metanol și apă, pentru precipitarea compusului de formula I.

Pentru administrarea orală, o tabletă sau o capsulă conținând până la 250 mg (și în mod tipic 5 la 100 mg) din compusul de formula I se poate folosi în mod convena-

bil. În mod similar, pentru injecție sau infuzie intravenoasă sau intramusculară se poate folosi, în mod convenabil, o soluție sau suspensie sterilă, conținând până la 10% greut/greut (și în mod tipic 0,05 la 5% greut/greut) din compusul din formula I.

Doza de compus de formula I, ce urmează să fie administrată, în mod necesar se poate varia după principiile bine cunoscute în materie, ținând seama de modul de administrare și de severitatea condiției și de mărimea și vârsta pacientului sub tratament. Dar în general, compusul de formula I se va administra unui animal cu sânge cald (de pildă, un om), astfel că se folosește o doză în intervalul, de 0,01 la 25 mg/kg (și de obicei 0,1 la 5 mg/kg).

Proprietăți antagonist leucotriene ale compusului de formula I se pot demonstra folosind teste standard. Adtfel, de pildă, se pot demonstra *in vitro* folosind preparatul standard de fâșie tracheală de cobai descrisă de către Krell (*J. Pharmacol Exp. Ter.*, 1979.211.436) și, de asemenea, descrisă E.P.A. nr. 220066 B1 și în US 4859692).

Selectivitatea acțiunii compușilor ca antagoniști de leucotrienă opusă depreșanților nespecifici de mușchi neted se poate scoate în evidență prin executarea metodei de mai sus *in vitro* folosind clorura de bariu nespecifică în spasmogen la o concentrație de $1,5 \times 10^{-3}$ M, la fel în prezență de indometacin de 5×10^{-6} M.

În mod alternativ, proprietățile antagoniste ale compusului de formula I se pot demonstra *in vitro* printr-o încercare de legare ligand-receptor descrisă de către Aharoay (*Fed. Proc.* 1987, 46 - 691).

În conformitate cu această metodă, fracțiuni de membrană conținând receptorii LTD₄/E₄, se prepară din parenchyma de plămâni de cobai și se incubează, timp de 30 min, la 22°C, cu $1 \text{ nM}^3\text{-H-LTD}_4$ în

absența sau prezența de antagonist testat. Legătura specifică, determinată în condiții care previn metabolismul enzimatic de $^3\text{H-LTD}_4$, este rezultatul net al legăturii totale de $^3\text{H-LTD}_4$ minus legătura nespecifică, determinată în prezența de 1...2000 ori exces de LTD₄ nemarcat. Fiecare încercare este în dublu exemplar și rezultatele (valori Ki) sunt în mod tipic o medie de mai multe astfel de determinări pe șarje individuale de receptor.

Procentul de inhibare printr-un antagonist testat în raport cu controlul de legătură (numai vehicul), este exprimat cu o fracție de log/concentrației de antagonist (în unități molare)/ și jumătate inhibare maximă (IC₅₀) determinată prin analiză computerizată neliniară a celor mai mici pătrate. Constanta de legătură (Ki) se calculează apoi din IC₅₀ prin ecuația lui Cheng-Prusoff:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{\left(1 + \frac{(L)}{K_d}\right)}$$

în care (L) este concentrația de $^3\text{H-LTD}_4$ și K_d este constanta de afinitate de LTD₄ la acest receptor, determinată separat pentru fiecare șarjă. (*Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099-3108).

În general, compușii de formula I testați demonstrează activitatea statistic semnificativă ca antagoniști LTC₄, LTD₄ și/sau LTE₄ în unul din testele de mai sus la o concentrație de circa 10^{-8} M sau mult mai puțin. De pildă, o valoare pKi de 9,4- s-a determinat în mod tipic pentru compusul din exemplul 2.

Activitatea cu un antagonist de leucotrienă se poate demonstra, de asemenea, *in vivo* pe animale de laborator, de pildă, într-o încercare de rutină cu aerosol pe cobai de către Snyder, et. al., *J. Pharmacol. Methods*, 1988, 19, 219). În acest test se pot demonstra proprietățile de

antagonist de leucotrienă deosebit de utile ale derivatului de carbamoil de formula I. După această metodă, cobaii se predozază cu compus de testat, sub forma unei soluții în poli (etilenglicol) (în general o oră) înaintea unei aplicări de aerosol de leucotrienă LTD₄ (începând cu 2 ml dintr-o soluție de 30 micrograme/ml) și efectul compusului testat asupra timpului mediu de modificare inițiată de leucotrienă în imaginea de aspirație (ca atac de dispnee) înregistrată și comparată cu cea la cobai de control nedozați. Protecția procentuală determinată de un compus de testare s-a calculat din întârzierea de timp la atacul de dispnee în comparație cu cea pentru animalele de control. În mod tipic, s-a determinat ED₅₀ de 1,1/μmol/kg pentru compusul din exemplul 2, după administrare orală, fără nici un fel de indicație de efecte secundare necorespunzătoare la diferiți multipli de doză minimă, eficace. Prin comparație, s-a determinat ED₅₀ oral de 19,2/μmol/kg pentru compusul de formula Ia, în care R₁ este ciclopentilmetil, R_a este hidrogen, R_d este metil, R_c este metoxi și M este un reziduu de formula -CO, NH, SO₂R₆ în care R₆ este 2-metilfenil (exemplul 10) din PATENT European Application nr. 220066).

Se dau, în continuare 4, exemple de realizare ale invenției.

Se menționează că în cazul descrierii temperaturile sunt date în grade Celsius, operațiile sunt executate la temperatura camerei sau la temperatura ambiantă, adică la o temperatură cuprinsă între 18 și 25°C, reacțiile sensibile la aer sau umiditate se execută în atmosferă inertă (argon sau azot).

Evaporarea solventului se face folosind un evaporator rotativ sub presiune redusă (600...4000 Pascal; 44,5-30 mμ Col.Hg) cu o temperatură de baie la 60°C.

Cromatografia rapidă se execută pe

Merck Mieselgel (Art. 9585) și cromatografia pe coloană se realizează pe Merck Kieselgelso (Art.7734). Aceste materiale se obțin de la E.Merck, Darmstadt, Germania

5 Cromatografie în strat subțire (TLC) se execută pe plăci Analtech, Newark, SUA; Cromatografia gaz-lichid (GLC) se execută pe coloană capilară de sticlă de silice topită de 0,2 mm x 25 m cu 5% fenilmetil

10 silicon ca fază staționară, cu o viteză de curgere de 0,7 ml/min și cu program de temperatură în etuvă de 50°C, timp de 5 min, apoi 10°C/min creștere la 275°C; temperatura de injector este de 225°C și în

15 detector este de 275°C, timpul de retenție (t_R) este dat în minute.

În general, desfășurarea reacțiilor este urmată de TLC și timpul de reacție este dat numai pentru ilustrare.

20 Punctele de topire sunt necorectate și (d) indică descompunerea. Punctele de topire date sunt cele obținute pentru substanțele preparate conform modului descris; polimorfism poate rezulta la izolarea compușilor cu diferite puncte de topire, în unele preparate.

25 Toate produsele finale sunt îndeosebi pure prin TLC și prezintă spectre de rezonanță magnetică nucleară satisfăcătoare (RMN) și date microanalitice.

30 Randamentele sunt date numai pentru ilustrare.

Atunci când sunt date, cifrele RMN sunt sub formă de valori delta pentru protoni de diagnostic major date în părți în ppm față de tetrametilsilan (TMS) cu un standard intern determinat la 80 MHz, 250 MHz, 35 300 MHz sau 400 MHz folosind CDCl₃, DMSO-d₆ sau CD₃OD ca solvenți; se folosesc prescurtări obișnuite pentru forma de semnal, de pildă: s, singlet; d dublet; m, multiplet; br lățime etc., se înregistrează schimbările "observate" (mai degrabă decât calculate) pentru semnalele de complex; în plus "Ar" înseamnă o grupă aromatică sau semnal; măsurători de exces enantiomeric

40

45

(ee), se fac prin ^{19}F RMN folosind reactivul de schimb chiralic, 222-trifluoro-1-(9-antril) etanol- d_{11} (TFAG- d_{11}); rezonanța de fluor pentru un compus de formula I dizolvat în CDCl_3 care apare la circa -63,8 ppm din CFC_3 măsurată la 376,5 MHz, demonstrează o schimbare mai mare a semnalului pentru izomer (R) decât pentru semnalul de izomer (S), în prezența de (R) - (1) -TFAE - d_{11} .

Presiunile reduse sunt date ca presiuni absolute în pascal (Pa); alte presiuni sunt date ca presiuni manometrice în bar.

Simbolurile chimice au însemnătatea lor obișnuită; în general, simbolurile pentru unități din sistemul SI sau cele acceptate sunt folosite pentru folosire cu sistemul SI (de pildă: L, ml, g, mg, h, min); următoarele prescurtări s-au folosit de asemenea: v (volum), w (greutate) mp (punct de topire), bp (punct de fierbere).

Raporturile de solvent sunt date în volume: volum (v/v) și spectrele de masă (MS) sunt executate cu o energie de electroni de 70/electron-volți în modul de ionizare chimică (CI) sau mod de impact de electron (EI); în general, este înregistrat numai vârful atribuabil ionului de bază.

Exemplul 1. 3-metoxi-4-[1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutilcarbamoil)-indol-3-ilmetil]-N-(2-metilfenilsulfonil)benzamidă

O soluție de 250 mg acid 3-metoxi-4-(1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutilcarbamoil)[indol-3-ilmetil]benzoic, 69,9 mg 4-dimetil-aminopiridină, 127 mg clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă și 95,4 mg 2-metilbenzensulfonamidă în 5 ml clorură de metilen se agită în atmosferă de azot, timp de 24 h. Amestecul se diluează cu clorură de metilen, se spală (10% greu/vol acid clorhidric, apă), și se evaporă. Spuma colorată în roz rezultată se dizolvă în 5 ml clorură de metilen, se filtrează printr-un filtru cu membrană de 0,45 μ și se preci-

pită prin adăugare la 50 ml hexan. Solidul se colectează prin filtrare, dând compusul din titlu (189,2 mg, 57%) ca o pulbere roz-pal cu punct de topire 147...149°C.

Analiză pentru $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$:

— calculat %: C=60,48; H=5,24; N=6,83;

— găsit %: C=60,39; H=5,60; N=6,59.

Acidul benzoic utilizat ca materie primă, se prepară după cum urmează:

a). *Indol-5-carboxilat de benzil*. O soluție de 68,3 g acid indol-5-carboxilic, 64,9 g de alcool benzilic și 157,0 g trifenilfosfină în 1,2 l tetrahidrofuran, se răcește la 5°C și se tratează, în picături, cu 90,0 g azodicarboxilat de dietil. După terminarea adăugării, amestecul se lasă să se încălzească la temperatura camerei. Amestecul de reacție se agită timp de 24 h și apoi se evaporă. Reziduul se reia într-un litru de dietileter și se filtrează.

Filtratul se evaporă, dând un sirop galben care se purifică prin cromatografie rapidă, eluând apoi cu 2:1, 1:1 și 1:2 hexan: clorură de metilen, dând un solid galben alb. Acest material se triturează cu 1:1 hexan: clorură de metilen (300 ml) și se filtrează dând indol-5-carboxilat de benzil ca un solid alb (74,2 g, 70%); punct de topire 127...129°C; RMN parțial (300 MHz, CDCl_3): 5,39 (s, 2H, CH_2), 6,61 (m, H, indol-H(2)), 8,56 (br, 1H, NH).

b). *4-(5-Benziloxicarbonilindol-3-ilmetil)-3-metoxibenzoat de metil*. O soluție de 86,8 g indol-5-carboxilat de benzil, 89,5 g 4-brommetil-3-metoxibenzoat de metil și 57,4 g iodură de potasiu în 900 ml N,N-dimetilformamidă se încălzește la 80°C, timp de 10 h. Amestecul de reacție se evaporă și se împarte între dietileter și apă. Stratul organic se separă și se spală cu apă. Apele de spălare se combină și se extrag cu dietileter. Extractul organic combinat se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă. Reziduul se purifică prin cromatografie rapidă, se eluează apoi cu 0:1:1; 2:48:50, 4:46:50, 5:45:50 și 10:40:50 acetat

de etil:hexan:clorură de metilen, dând 27,8 g 4-iod metil-3-metoxibenzoat de metil, se recuperează 29,6 g indol-5-carboxilat de benzil și produsul brut ca un solid brun în cantitate de 50,6 g. Prin tratarea a 29,6 g indol-5-carboxilat de benzil recuperat în 250 ml N,N-dimetilformamidă cu 29,8 g 4-iodmetil-3-metoxibenzoat de metil, la 80°C, timp de 12 h, urmată de evaporare rezultă un reziduu de culoare închisă care se dizolvă în dietil-eter și se spală de trei ori cu apă. Apele de spălare se recunosc și se extrag cu dietileter. Extractul organic reunit se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă. Reziduu se purifică prin cromatografie rapidă, se eluează apoi cu 0:1:1, 2:48:50, 5:45:50 și 10:40:50 acetat de etil:hexan:clorură de metilen dând, de asemenea, un produs brut, ca un solid brun (31,9 g). 82,5 g produs brut combinat se suspendă în 400 ml dietileter, se încălzește cu reflux, timp de 30 min, se răcește și se filtrează, obținându-se 4-(5-benzil-oxycarbonilindol-3-ilmetil)-3-metoxibenzoat de metil ca un solid de culoarea fildeşului (46,1 g, 31%); RMN parțial (250 MHz, CDCl₃): 3,84 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 4,14 (s, 2H, CH₂), 5,35 (s, 2H, -OCH₂), 6,97 (d, 1H, indol-H (2)), 8,15 (br, 1H, NH), 8,37 (s, 1H, indol-H(4)).

c). 4-(5-Benziloxycarbonil-1-metilindol-3-ilmetil)-3-metoxi-benzoat de metil. O soluție de 46,1 g 4-(5-benziloxycarbonilindol-3-dimetil)-3-metoxibenzoat de metil în 200 ml N,N-dimetilformamidă se adaugă la o suspensie de 2,83 g hidruură de sodiu în 300 ml N,N-dimetilformamidă la 5°C în atmosferă de azot. Amestecul se agită, timp de 30 min, la 5°C, apoi se tratează cu 16,6 g iod metan se lasă să se încălzească la temperatura camerei și se agită timp de 16 h. Amestecul de reacție se toarnă apoi în 400 ml apă cu gheață, se diluează cu 250 ml

apă și 250 ml acid clorhidric 1 n. Soluția apoasă rezultată se extrage cu acetat de etil. Extractul organic combinat se spală cu acid clorhidric 1 a, apă, soluție sărată, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se evaporă. Reziduu se triturează cu dietil-eter cald și se filtrează dând 4-(5-benziloxycarbonil-1-metilindol-3-ilmetil)-3-metoxibenzoat de metil ca un solid de culoarea fildeşului (42,4 g, 89%); RMN parțial (300 MHz, CDCl₃): 3,75 (s, 3H, NCH₃), 3,87 (s, 3H (s, 3H, CO₂CH₃), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 4,12 (s, 2H, CH₂), 5,36 (s, 2H, OCH₂), 6,82 (s, 1H, indol-H (2)), 8,38 (d, 1H, indol-H (4)).

d). 4-(5-Carboxi-1-metilindol-3-ilmetil)-3-metoxibenzoat de metil. O soluție de 41,0 g 4-(5-benziloxycarbonil-1-metilindol-3-ilmetil)-3-metoxibenzoat de metil și 40 ml acid formic în 600 ml N,N-dimetilformamidă se tratează cu 10% greu/greut paladiu pe cărbune și se agită cu hidrogen (3,45 bar), timp de 24 h. Catalizatorul se îndepărtează prin filtrare pe pământ de diatomee și filtratul se evaporă dând un solid de culoarea chihlimbarului. Solidul se triturează cu dietileter cald și se filtrează dând 4-(5-carboxi-1-metil-indol-3-ilmetil)-3-metoxibenzoat de metil ca un solid cenușiu deschis (28,9 g, 80%); punct de topire 249-251°C; RMN parțial (250 MHz, DMSO-d₆): 3,78 (s, 3H, NCH₃), 3,64 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 4,09 (s, 2H, CH₂), 7,12 (s, 1H, indol-H (2)), 6,16 (s, 1H, indol-H(4)), 12,44 (br, 3H, CO₂H).

e). 3-Metoxi-4-[1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutilcarbamoil) indol-3-ilmetil]-benzoat de metil. O soluție de 2,0 g 4-(5-carboxi-1-metilindol-3-ilmetil)-3-metoxibenzoat de metil, 0,71 g 4-dimetilaminopiridină, 1,3 g clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă, 1,0 ml trietilamină și 1,2 g clorhidrat de 4,4,4-trifluor-2-metilbutilamină în 28,0 ml clorură de metilen se agită în atmosferă de azot, timp de 18 h. Amestecul se diluează cu clorură de

metilen, se spală cu (10% greut/vol acid clorhidric, apă și soluție sărată), se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă. Spuma rezultată de culoarea fildeşului se purifică prin cromatografie rapidă, se eluează cu 1:1 acetat de etil: hexan dând 3-metoxi-4-(1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutil-carbamoil)indol-3-il-metil)benzoat de metil ca o pulbere albă (2,2 g 82%); punct de topire 168...170°C; RMN parțial (300 MHz, CDCl₃): 1,12 g (d, 3H, CHCH₃), 2,00 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 3,34 - 3,52 (m, 2H, NCH₃), 3,75 (s, 3H, NCH₃), 3,90 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 4,13 (s, 2H, CH₂), 6,21 (t, 1H, NH), 6,82 (s, 1H, indol-H(2)), 8,02 (s, 1H, indol-H(4)).

f). Acid 3-metoxi-4-[1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutilcarbamoil) indol-3-il-metil] benzoic. O soluție de 0,64 g 3-metoxi-4-[1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutilcarbamoil)indol-3-ilmetil]benzoat de metil în 3,5 ml metanol, 3,5 ml tetrahydrofuran și 1,3 ml apă se tratează cu 0,34 g hidroxid de litiu monohidrat. Amestecul se agită, timp de 18 h și solvenții organici se evaporă. Soluția apoasă rezultată se acidulează cu 10% greut/vol acid clorhidric. Precipitatul alb care se formează se colectează prin filtrare, se spală cu apă și se usucă în vid dând acid 3-metoxi-4-[1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutil-carbamoil)-indol-3-ilmetil]benzoic ca o pulbere albă (0,55 g, 88%); RMN parțial (300 MHz, DMSO-d₆): 1,00 (d, 3H, CHCH₃), 3,21 (m, 2H, NCH₂), 3,76 (s, 3H, NCH₃), 3,91 (3, 3H, OCH₃), 4,07 (s, 2H, CH₂), 7,15 (m, 2H, ArH), 7,46 (m, 3H, ArH); 7,68 (d,d,1H, ArH), 8,10 (d, 1H, ArH), 8,44, 8,44 (t, 1H, NHCO).

4,4,4-Trifluor-2-metilbutilamină, folosită la faza e de mai sus, se prepară după cum urmează:

g) 4,4,4-Trifluor-2-metilbutirat de etil. O soluție de 19,5 ml diizopropilamină în 200 ml tetrahydrofuran la 0°C se tratează

cu 71 ml (1,5 M în hexani de *n*-butillitiu. Soluția rezultată se agită, timp de 30 min, la 0°C, apoi se răcește la - 70°C.

O soluție de 14 ml 4,4,4-trifluorbutirat de etil în 150 ml tetrahydrofuran se adaugă, încet, la soluția de litiu diizopropilamidă și amestecul rezultat se agită la - 70 °C, timp de 30 min. O soluție de 11,5 ml iod metan în tetrahydrofuran se adaugă dintr-o dată, se îndepărtează baia de răcire și amestecul de reacție se lasă să se încălzească la temperatura camerei. Amestecul de reacție se răcește și se evaporă. Reziduul se dizolvă în clorură de metilen, se spală cu 10% greut/vol. acid clorhidric, apă și soluție sărată, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se evaporă. Lichidul galben pal rezultat se purifică prin distilare, dând 7,8 g, 46% un lichid incolor de 4,4,4-trifluor-2-metilbutirat de etil, cu punct de fierbere 125...128°C; RMN parțial (300 MHz, CDCl₃): 1,30 (m, 6H, CH₃, CH₂CH₃), 2,15 (m, 1H, H-C (3)), 2,64 (m, 1H, H-C (/)), 2,72 (m, 1H, H-C (2)), 4,16 (q, 2H, OCH₂).

h) Acid 4,4,4-trifluor-2-metilbutiric. O soluție de 7,7 g 4,4,4-trifluor-2-metilbutirat de etil în 21 ml metanol, 21 ml tetrahydrofuran și 8,4 ml apă se tratează cu 3,5 g hidroxid de litiu monohidrat. Amestecul se agită, timp de 48 h și solvenții organici se evaporă. Soluția apoasă rezultată se diluează cu apă și se acidulează cu acid clorhidric 6 n. Soluția apoasă se extrage exhaustiv cu acetat de etil. Extractul organic combinat se spală cu apă și cu soluție sărată, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se evaporă, dând acid 4,4,4-trifluor-2-metilbutiric ca un lichid galben pal (6,5 g, 99%); RMN parțial (300 MHz, CDCl₃): 1,34 (d, 3H, CH₃), 2,18 (m, 1H, H-C (3)), 2,67 (m, 1H, H-C (3)), 2,74 (m, 1H, H-C (2-)), 10,6 (br, 1H, CH₂H).

i) 4,4,4-Trifluor-2-metilbutiramidă. O soluție de 6,5 g acid 4,4,4-trifluor-2-metilbutiric în 43 ml clorură de metilen se adaugă la o soluție de 7,5 g 1,1-carbonil-

diimidazol în 40 ml clorură de metilen. După ce dezvoltarea de gaz a luat sfârșit, amestecul se încălzește la temperatura de reflux, timp de 30 min. Amestecul se răcește la temperatura camerei și prin amestec, timp de 20 min, se barbotează amoniac anhidru. Amestecul de reacție se agită, timp de 18 h, la temperatura camerei, după care se diluează cu acetat de etil, se spală cu 10% greut/vol acid clorhidric, apă și soluție sărată, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se evaporă. Reziduul solid se purifică prin recristalizare din dietileter: hexan dând 4,4 g, 69%. 4,4,4-trifluor-2-metilbutiramidă ca un solid alb cu punct de topire 90,5-91,5°C; RMN parțial (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 (br, 2H, CONH₂).

j) *Clorhidrat de 4,4,4-trifluor-2-metilbutilamină*. O soluție de 3,3 g 4,4,4-trifluor-2-metilbutiramidă în 50 ml dietileter se adaugă la o suspensie refluxată de 1,2 g hidrură de litu și aluminu în 50 ml dietileter cu o viteză care să mențină refluxul. Amestecul de reacție se încălzește la temperatura de reflux, timp de 2 h, se răcește la 0°C și se răcește prin adăugare, apoi, de 1,2 ml apă, 10% greut/vol. soluție de hidroxid de sodiu apos (1,2 ml) și 3,6 ml apă. Suspensia rezultată se filtrează. Filtratul se usucă pe sulfat de magneziu și se filtrează. Acid clorhidric anhidru se barbotează prin filtrat, timp de 5 min și solventul se evaporă dând clorhidrat de 4,4,4-trifluor-2-metilbutilamină ca un solid alb (3,3 g, 88%); punct de topire 224...225°C; RMN parțial (300 MHz, DMSO-d₆): 1,04 (d, 3H, CH₃), 2,81-2,60 (br, 2H, NCH₂), 8,29 (br, 2H, NH₂).

O altă cale de preparare a clorhidratului de amină folosită la faza de mai sus, constă din:

k) *Acid 2-metil 4,4,4-trifluorbutiric*. La

667 ml, 0,63 moli hexametildisilazan de sodiu (0,945 M în tetrahidrofuran) în 0,9 l tetrahidrofuran, la - 78°C, sub azot, se adaugă o soluție de 90,6 ml 4,4,4-trifluorbutirat de etil în 100 ml tetrahidrofuran. După agitare, timp de 1,5 h, la amestecul agitat puternic se adaugă 112 ml iodură de metil, cât mai repede posibil. Reacția se încălzește pe baie, la 0°C, timp de 2 h. Un litru metanol și 1,2 l hidroxid de litu 1 n, se adaugă și agitarea se continuă, timp de 48 h. Amestecul se acidulează cu acid clorhidric 2 n și se extrage cu acetat de etil.

Faza organică se spală cu soluție sărată, se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă la 30°C. După combinare cu produsul de la conversii separate de 97,79 g 4,4,4-trifluorbutirat de etil, distilarea dă 173,24 g, 96% acid 2-metil-4,4,4-trifluorbutiric ca un solid-lichid de culoare brună contaminat cu acid 4,4,4-trifluorbutiric și acid 2,2-dimetil-4,4,4-trifluorbutiric, cu punct de fierbere 48,0...108°C (9,900 Pa); GLC: t_R = 6,1 min.

l) *Clorură de 2-metil-4,4,4-trifluorbutiril*. La acid 2-metil-4,4,4-trifluorbutiric (172 g) în 150 ml clorură de metilen și 3,5 ml N,N-dimetilformamidă la 0°C, sub azot, se adaugă, în picături, 125 ml clorură de oxalil. Amestecul se lasă să se încălzească la temperatura camerei și se agită timp de 16 h. După îndepărtarea solventului prin distilare folosind o coloană de distilare cu tub concentric (40 cmx15 mm) se obțin 79,87 g, 42% clorură de 2-metil-4,4,4-trifluorbutiril (circa 99% puritate), cu punct de fierbere 115...116°C (la presiune atmosferică, măsurată la temperatura camerei c 763,27 mm Hg); GLC: t_R = 5,04 min; MS (CI): 139 (M + H - HCl).

m) *2-metil-4,4,4-trifluorbutiramidă*. În 35 g clorură de 2-metil-4,4,4-trifluorbutiril în 300 ml clorură de metilen la 0°C sub azot se barbotează amoniac, timp de 15 min.

Amestecul se agită timp de o oră, la 0°C și apoi la temperatura ambiantă, timp de 16

h, înainte de a se adăuga 600 ml acetat de etil și 500 ml 1:1 vol/vol 10% acid clorhidric: soluția sărată. După separarea stratului organic, stratul apos se alcalinizează cu hidroxid de sodiu 1 m și se extrage cu acetat de etil. Extractul organic se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă. Reziduul se combină cu produsul de la o reacție identică. Solidul combinat se dizolvă în 200 ml acetat de etil și se adaugă la 2 l hexan, dând 56,9 g, 91% 2-metil-4,4,4-trifluorbutiramidă ca un solid incolor cu punct de topire 90,5...91,5°C; GLC: t_R = 12.04 min. MS (CI); 156 (M+H).

Analiză pentru $C_5H_8F_3NC$:

— calculat, %: C 38,72; H = 5,20; N = 9,03;

— găsit, %: C = 28,59; H = 5,11; N = 8,56.

n) Clorhidrat de 2-metil-4,4,4-trifluorbutilamină. La o suspensie de 15,5 g hidrură de litu și aluminiu în 290 ml dietileter se adaugă o soluție de 31,74 g 2-metil-4,4,4-trifluorbutiramidă în 0,5 l dietileter cu o astfel de viteză pentru a obține un reflux blând. După încălzire la reflux, timp de 12 h și răcire la 0°C, reacția se răcește în soluție saturată de sulfat de sodiu și se lasă să se încălzească la temperatura ambiantă. Amestecul se usucă pe sulfat de sodiu și se filtrează prin pământ de diatomee și spălare cu dietileter. Filtratul se tratează cu 14,9 g, 0,409 moli acid clorhidric gazos și apoi solventul se evaporă. Reziduul se dizolvă în clorură de metilen și se combină cu produsul de la reacția similară de 25 g 2-metil-4,4,4-trifluorbutiramidă. Prin recristalizare din clorură de metilen și dietileter, urmată de triturare cu acetat de etil se obțin 51,35 g, 79% clorhidrat de 2-metil-4,4,4-trifluorbutilamină ca un solid roz deschis cu punct de topire 224,5...225,5°C; MS (CI): 142 (M + H - HCl).

Analiză pentru $C_5H_{11}ClF_3N$:

— calculat, %: C = 33,81; H = 6,24; N = 7,89;

— găsit, %: C = 33,93; H = 6,13; N = 8,17.

5 **Exemplul 2.** (R)-3-metoxi-4-[1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutilcarbamoil)indol-3-ilmetil]-N-(2-metilfenilsulfonyl) benzamidă

Un amestec de 14,28 g acid (R)-3-metoxi-4-[1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutilcarbamoil) indol-3-ilmetil] benzoic, 4,39 g -4-dimetilaminopiridină, 8,34 g clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă și 5,85 g 2-metilbenzen-sulfonamidă se dizolvă în 270 ml clorură de metilen uscată și soluția se agită în atmosferă inertă timp de 48 h. Amestecul se diluează cu 300 ml clorură de metilen și se spală de trei ori cu acid clorhidric 1 n. Apele de spălare cu clorhidrat combinate se spală din nou cu clorură de metilen.

20 Extracțele organice combinate se spală de două ori cu apă și se evaporă. Reziduul se dizolvă într-o mică cantitate de metanol și hidroxid de sodiu 1 n și această soluție se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel legat cu octadecilsilil ("Regis PREP-40-ODS"—particule de formă neregulată 32...74 diametru, 72 % înveliș cu silanol, 21 % încărcătură de carbon) (450 g) eluând cu 50:50 metanol:apă, pH=7,1. Frațiunile corespunzătoare (TLC, R_f = 0,73, silicagel legat cu oxadecilsilil, 200 μ strat, 12% încărcătură de carbon, 80:20 metanol: apă, pH=6,1, 0,1 % tampon de acetat de amoniu) se combină, metanolul se evaporă și soluția apoasă reziduală se acidulează la pH 1 cu acid clorhidric 1n. Precipitatul rezultat se filtrează, se spală cu apă și se usucă sub vid, dând compusul din titlu (16,7 g, 88%) ca un solid alb, cu punct de topire 117...120°C; (ee) cel puțin 99%.

Analiză pentru: $C_{31}H_{32}F_3N_3O_5S$:

— calculat, % : C = 60,48, H = 5,24; N = 6,83;

45 — găsit, % : C = 60,32, H = 5,32; N = 6,66.

Acidul benzoic utilizat ca materie primă se prepară după cum urmează:

a) *acid 4,4,4-trifluorbutiric*. O soluție de 324 g hidroxid de litiu monohidrat în 1,8 l apă se adaugă la o soluție agitată de 4,4,4-trifluorbutirat de etil (436 g) în 2,0 l metanol și 2,0 l tetrahidrofuran uscat și suspensia se agită peste noapte. După ce suspensia s-a evaporat parțial, reziduul se diluează cu apă și se spală cu dietileter. Stratul apos se acidulează cu 6 M acid clorhidric și se extrage cu dietileter. Extractele combinate se spală cu soluție sărată, se usucă pe sulfat de magneziu și se filtrează. Filtratul se evaporă și reziduul se distilează (punct de fierbere 165...168°C), dând 347 g, 95% acid 4,4,4-trifluorbutiric cu punct de topire 27...30°C; RMN parțial (300 MHz, CDCl₃): 2,33-2,57 (m, 2H, CF₃CH₂), 2,60 (t, 2H, CH₂CO₂H).

b) *Clorură de 4,4,4-trifluorbutiril*. 1,0 ml dimetilformamidă și 239 ml clorură de oxalil se adaugă la 0°C soluție de 343 g acid 4,4,4-trifluorbutiric în 230 ml clorură de metilen și se încălzește, peste noapte, la temperatura camerei. Clorura de metilen se îndepărtează prin distilare și reziduurile se distilează dând 328 g, 85% clorură de 4,4,4-trifluorbutiril, cu punct de fierbere 103...106°C, RMN parțial (300 MHz, CDCl₃): 2,47-2,64 (m, 2H, CF₃CH₂), 3,19 (t, H, CH₂COCl).

c) *(4R, 5S)-4-metil-3-(4,4,4-trifluorbutiril)-5-fenil-2-oxazolidinonă*. O soluție de 2,0 moli N-butillitiu în hexan se adaugă la o soluție agitată de 353 g (4R, 5S)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinonă în 2500 ml tetrahidrofuran uscat la -78°C în atmosferă inertă. Soluția se agită la -70°C, timp de 15 min, apoi se adaugă 320 g clorură de 4,4,4-trifluorbutiril, în timp de 30 min, la -60°C și amestecul se încălzește la temperatura camerei și se agită peste noapte. Amestecul se evaporă

și reziduul se împarte între dietileter și apă.

Stratul eteric se spală de 2 ori cu acid clorhidric 1n și soluție sărată, se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă dând 604 g, circa 100% produs brut. Prin filtrarea prin 3000 ml silicagel folosind 1:1 clorură de metilen: hexan ca eluent se obține un solid alb. Recristalizarea din clorură de metilen: hexan dă 519 g, 86% (4R, 5S)-4-metil-3-(4,4,4-trifluorbutiril)-5-fenil-2-oxazolidinonă cu punct de topire 93-95°C, RMN parțial (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 oxazolidinonă), 5,70 (d, 1H, 5-H oxazolidinonă), 7,30-7,44-(m, 5H, Ar).

d) *(4R, 5S)-4-metil-3-((2R)-2-metil-4,4,4-trifluorbutiril)-5-fenil-2-oxazolidinonă*. La o soluție agitată de 1,9 moli *bis*-(trimetilsililamidă) de sodiu în 1900 ml tetrahidrofuran răcită la -40°C se adaugă o soluție de 517 g (4R, 5S)-4-metil-3-(4,4,4-trifluorbutiril)-5-fenil-2-oxazolidinonă în 800 ml tetrahidrofuran uscat în atmosferă inertă. Amestecul se menține la -40°C, timp de 1/2 h și se încălzește la -35°C, în timp de altă jumătate oră. La acest amestec se adaugă 142 ml iodmetan, în circa 15 min, menținând temperatura de reacție internă între -35 și -30°C. Amestecul se agită încă 2 h, la -30°C și amestecul de reacție rece se toarnă în (700 g în 2 l apă) de clorură de amoniu apoasă răcită. Amestecul se diluează cu 1 l dietileter și straturile se separă. Stratul organic se spală cu 25% greut.vol/bisulfat de sodiu apos, soluție sărată. Porțiunile apoase se extrag cu 1:1 clorură de metilen: dietileter și cu clorură de metilen. Straturile organice combinate se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă dând 595 g produs brut ca un ulei roșcat. Prin filtrare prin 3000 ml silicagel folosind un gradient de 1...5% acetat de etil în hexan urmată de evaporare, se obțin 490 g un solid alb care este un amestec de produsul menționat, produsul secundar diastereomeric metilat și

material inițial nemetilat. Prin cristalizare din dietileter: hexan se obțin 370 g, 68% (4R, 5S)-4-metil-3-((2R)-2-metil-4,4,4-trifluorbutiril)-5-fenil-2-oxazolidinonă ca un solid alb cu punct de topire 68...70°C. Analiza prin HPLC (silicagel Zolbax, 4,6 cm, 1:9 acetat de etil:hexan, FR = 1,5 ml/min UV detector la 254 nm) arată că această probă are puritate de circa 99% (vol de retenție = 2,6). O a doua recristalizare a acestui solid alb din dietileter: hexan dă o probă analitică de 300 g, 55% (4R, 5S)-4-metil-3-(2R)-2-metil-4,4,4-trifluorbutiril)-5-fenil-2-oxazolidinonă sub formă de ace incolore transparente, cu punct de topire 74,5...75°C. RMN parțial (300 MHz, CDCl₃) 0,89 (d, 3H, 4-CH₃-oxazolidinonă), 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-oxazolidinonă), 5,71 (d, 1H, 5-H-oxazolidinonă), 7,26-7,44 (m, 5H, fenil).

Analiza cu HPLC ca mai sus arată puritate de 99,9%.

Analiză pentru C₁₅H₁₆F₃NO₃:

— calculat %: C = 57,14; H = 5,11; N = 4,44;

— găsit %: C = 57,17; H = 5,16; N = 4,59.

e) (R)-2-metil-4,4,4-trifluorbutan-1-ol. 10,26 g hidrură de litiu și aluminiu se adaugă la o soluție agitată de 28 g (4R, 5S)-4-metil-3-((2R)-2-metil-4,4,4-trifluorbutiril)-5-fenil-2-oxazolidinonă în 200 ml dietileter uscat la - 20°C în atmosferă inertă, după care amestecul se încălzește la 0°C. După 2 h, la 0°C se adaugă 10,27 ml apă, 10,27 ml 10% greut/vol. hidroxid de sodiu și 31 ml apă și amestecul se agită timp de 20 min. Sărurile se filtrează și se spală cu dietileter distilat. Soluția de dietileter se usucă pe carbonat de potasiu și se diluează cu pentan. Aceasta are ca rezultat o precipitare de (4R, 5S) - (+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinonă care

se izolează prin filtrare. Concentrația filtratului prin distilare dă mai multe fracțiuni. Primele fracțiuni (temperatură în baie de 60°C) sunt pentan și dietileter; un al doilea set de fracțiuni (temperatura băii de 60°C la 100°C) este de 12 g dintr-un ulei care este un amestec 40:60 de (R)-2-metil-4,4,4-trifluorbutan-1-ol (calculat ca 4,8 g alcool) și dietileter, prin RMN. Prin încălzirea rezidului gudronos rămas (temperatura băii 85°C) sub vid (13.330 Pa) se obține o cantitate suplimentară de 7,2 g (R) -2-metil-4,4,4-trifluorbutan-1-ol (randament total, 12,0 g 94%), RMN parțial (300 MHz, CDCl₃-D₂O agitare), 1,06 (d, 3H, CH₃), 1,41 (br, t, 1H, OH), 1,86-2,07 (m, 2H, CH(CH₃) plus o dată CH₃CH₂), 2,31-2,42 (m, 1H, o dată CF₃CH₂), 3,49 (dd, 1H, o dată CH₂OH), 3,58 (dd, 1H, o dată CH²OH).

f) (R)-2-(2-metil-4,4,4-trifluorbutil)-1H-izoinol-1,3(2H)-dionă. 15,4 ml azodicarboxilat de dietil se adaugă la o suspensie agitată de circa 12,0 g (R) -2-metil-4,4,4-trifluorbutan-1-ol, 13,4 g ftalimidă și 23,7 g trifenilfosfină în circa 6,5 g, dietileter și 110 ml tetrahidrofuran uscat se încălzește la temperatura camerei peste noapte și se agită încă 8 h. Amestecul se evaporă, la reziduu se adaugă clorură de metilen și suspensia se filtrează. Filtratul se purifică prin cromatografie rapidă, se eluează cu 1:1 clorură de metilen: hexan dând 17,1 g, 75% (R)-2-(2-metil-4,4,4-trifluorbutil)-1H-izoinol -1,3(2H)-dionă ca un solid alb cu punct de topire 45...47°C RMN parțial (400 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).

g) Clorhidrat de (R) - 2-metil-4,4,4-trifluorbutilamină. 3,1 ml hidrazină monohidrat se adaugă la o soluție agitată de 17,1 g (R) -2-(2-metil-4,4,4-trifluorbutil)-1H-izoinol-1,3 (2H)-dionă în 85 ml etanol anhidru și se încălzește la reflux. După

reflux, timp de 3 h, soluția se răcește, se adaugă 40 ml etanol și soluția se acidulează la $pH = 1$ prin adăugare de acid clorhidric concentrat și se filtrează. Filtratul se evaporă și reziduul se purifică prin sublimare (temperatura băii $170^{\circ}C$, la 6,6 Pa) dând 9,89 g, (88% *(R)*-2-metil-4,4,4-trifluorbutilamină ca clorhidrat ca solid alb cu punct de topire $187...191^{\circ}C$, RMN parțial (300 MHz, DMSO- d_6 - D_2O agitat): 1,09 (d, 3H, CH_3), 2,06-2,36 (m, 2H, CF_3CH_2), 2,36-2,54 (m, 1H, $CHCH_3$), 2,73 (dd, 1H, CH_2N), 2,87 (dd, 1H, CH_2N), 8,20 (br, s, 2H, NH_2).

h) *(R)*-3-metoxi-4-[1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutilcarbamoil)indol-3-ilmetil]-benzoat de metil. Un amestec de 9,79 g clorhidrat de *(R)*-2-metil-4,4,4-trifluorbutilamină, 20,55 g 4-(5-carboxi-1-metilindol-3-ilmetil-3-metoxibenzoat de metil, 7,45 g 4-dimetilaminopiridină, 15,07 g clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă și 9,3 ml trietilamină se dizolvă în 240 ml clorură de metilen uscată și soluția se agită în atmosferă inertă, timp de 18 h. Amestecul se diluează cu 200 ml clorură de metilen și se spală de două ori cu acid clorhidric 1 n. Apele de spălare acide reunite se extrag cu clorură de metilen și extractele organice combinate se spală cu apă, soluție sărată, se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă. Reziduul se purifică prin cromatografie rapidă, se eluează cu 97:3 clorură de metilen: acetat de etil dând 14,48 g, 55% *(R)*-3-metoxi-4-[1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutilcarbamoil)indol-3-ilmetil]benzoat de metil ca un solid alb cu punct de topire $150 - 151^{\circ}C$, RMN parțial (300 MHz, $CDCl_3$): 1,12 (d-3H, CH), 98-2,08 (m, 1H, $CHCH_3$), 2,12-2,44 (m, 2H, CF_3CH_2), 3,30-3,58 (m, 2H, CH_2N), 3,76 (s, 3H, NCH_3), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 3,93 (s, 3H, OCH_3), 4,13 (s, 2H, $ArCH_2Ar'$), 6,23 (br, t, 1H, $NHCO$).

i) Acid *(R)*-3-metoxi-4-[1-metil-5-(2-

metil-4,4,4-trifluorbutil carbamoil)indol-3-ilmetil]benzoic. O soluție de 7,68 g hidroxid de litiu monohidrat în 50 ml apă se adaugă la o soluție agitată de 14,38 g *(R)*-3-metoxi-4-[1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutilcarbamoil)indol-3-ilmetil]benzoat de metil în 120 ml metanol și 120 ml tetrahidrofuran distilat în atmosferă inertă. După 48 h solventul se evaporă, reziduul se dizolvă în 250 ml apă și 23 l tetrahidrofuran distilat, se acidulează la $pH=1$ prin adăugare de acid clorhidric concentrat și se diluează cu 150 ml apă. Precipitatul se colectează și se spală cu apă dând 14,28 g 100% *(R)*-3-metoxi-4-[1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutilcarbamoil)indol-3-ilmetil]benzoic, cu punct de topire $218...223^{\circ}C$. RMN parțial (300 MHz, DMSO- d_6): 1,00 (d, 3H, CH_3), 2,04-2,28 (m, 2H, CF_3CH_2), 2,32-2,44 (m, 1H, $CHCH_3$), 3,21 (br, t, 2H, CH_2N), 3,76 (m, 3H, NCH_3), 3,90 (s, 3H, OCH_3), (s, 2H, $ArCH_2Ar'$), 8,43 (br,t, 1H, $NHCO$).

Exemplul 3. *(R)*-3-metoxi-4-[1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutilcarbamoil)-indol-3-ilmetil]-N-(2-metilfenilsulfonil)benzamidă

La un amestec de 103,5 g 4-(5-carboxi-1-metilindol-3-ilmetil)-3-metoxi-N(2-metilfenilsulfonil) benzamidă, 112,4 g 4-dimetilaminopiridină și 51,8 g clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă în tetrahidrofuran (distilat din benzo-fenoacetil de sodiu (2,0 l) care a fost agitat, timp de 2 h, se adaugă 42,6 g clorhidrat de *(R)*-2-metil-4,4,4-trifluorbutilamină și amestecul de reacție se agită peste noapte (timp de circa 18 h, reacție incompletă), după care se încălzește la reflux, timp de 2 h, (reacție completă). Amestecul de reacție răcit se diluează cu 2 l acetat de etil, se spală de două ori cu acid clorhidric 1 n și soluție sărată, se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă.

136,6 g reziduu se reunește cu produsul impur de la metodele similare (28,0 g) și se purifică prin cromatografie rapidă, se

eluează cu clorură de metilen: acetat de etil (secvențial, 1:0, 9:1 și 3:1), dând un solid care se triturează de două ori cu eter, dând compusul din titlul brut (135,2 g) care se recrystalizează din 1,2 l etanol și 0,3 l acetonă (concentrat prin fierbere la circa 0,9 l și răcit) și se usucă sub vid dând 117,1 g (65% recuperare) compusul din titlul ca un solid alb cristalin, cu punct de topire 141,5...143,5°C, RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 1,01 (d, 3H, CH₃), 2,0-2,2 (m, 2 H, CF₃CH₂), 2,3-2,5 (m, 1H, CHCH₃), 2,61 (s, 3H, ArCH₃), 3,23 (br, 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 (br, t, 1N, NHCO).

Analiză pentru C₃₁H₃₂F₃N₃O₅S:

— calculat %: C = 60,48; H = 5,24; N = 6,83;

— găsit %: C = 60,37; H = 5,27; N = 6,67.

Materia primă, derivatul de 5-carboxiindol se poate prepara după cum urmează:

a). Acid 4-(5-(metoxycarbonil-1-metilindol-3-ilmetil)-3-metoxibenzoic. La o soluție de 105,1 g 4-(5-metoxycarbonil-1-metilindol-3-ilmetil)-3-metoxibenzoat de metil în 1,4 l tetrahidrofuran se adaugă 450 ml metanol și 450 ml apă deionizată, după care urmează o cantitate echimolară de 12,00 g hidroxid de litiu monohidrat. După ce amestecul de reacție s-a agitat circa 20 h, se acidulează la pH=2, prin adăugare de 60 ml acid clorhidric 6n. Evaporarea solvenților organici are ca rezultat precipitarea de 101,2 g produs brut, care s-a filtrat și s-a uscat sub vid înainte de recrystalizare, prin dizolvarea sa în 600 ml tetrahidrofuran la fierbere, adăugare de circa 1,2 l toluen și concentrare la circa 1 l. După răcire și agitare peste noapte, filtrare și uscare sub vid, se obține o primă cantitate de 71,1 g. O a

două recrystalizare similară a acestui material din 500 ml tetrahidrofuran și 1 l toluen dă 58,3 g, 57,7% acid 4-(5-metoxycarbonil-1-metilindol-3-ilmetil)-3-metoxibenzoic, ca un solid alb lucios, RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 3,78 (s, 3H, NCH₃), 3,83 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 4,07 (s, ArCH Ar'), 7,17 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,43 - 7,50 (s, 3H), 7,75 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H): același acid benzoic obținut printr-o metodă similară, dar purificat prin cromatografie rapidă, eluate cu clorura de metilen: tetrahidrofuran: acid acetic (secvențial, 1:0:0, 1:9:0 și 0:400:1) urmată de izolare și uscare sub vid a cristalelor formate în fracțiuni după ce au stat, de clorură de metilen: tetrahidrofuran, prezintă un punct de topire de 228,0...229,5°C. O cantitate suplimentară de 23,6 g 23,3% acid benzoic cât și 11,5 g, 10,7% diester recuperat se obțin prin concentrarea și cromatografia rapidă a soluțiilor mumă, eluare cu clorură de metilen: tetrahidrofuran (secvențial, 1:0, 3:1, 2:1).

b) 4-(5-Metoxycarbonil-1-metilindol-3-ilmetil)-3-metoxi-N- (2-metilfenilsulfonil)benzamidă. La o soluție de 126,9 g acid 4-(5-metoxycarbonil-1-metilindol-3-ilmetil)-3-metoxibenzoic în 3,0 l tetrahidrofuran (distilat din benzofenon-etil de sodiu) preparat prin încălzire la 50°C până la dizolvare completă, urmată de răcire la temperatura camerei cu baie de gheață și apă) se adaugă 56,6 g 4-dimetilaminopiridină și 102,4 g clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă și amestecul se agită timp de o oră. La amestec se adaugă 67,1 g 2-metilbensulfonamidă și amestecul de reacție se agită timp de circa 3 zile. Amestecul de reacție se diluează cu 2,0 l acetat de etil și se spală de două ori cu acid clorhidric 1n și de trei ori până la neutralizarea soluției sărate și extractele apoase se spală din nou cu acetat de etil. Soluția de acetat de etil reunită, se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă parțial,

dând o suspensie de solid în circa 0,5 l acetat de etil care se răcește peste noapte. Colectarea solidului dă 158,5 g, 88% produs brut (mai ales pur prin TLC) ca un solid roz deschis. Recristalizarea prin dizolvare în 1,5 l tetrahidrofuran fierbinte, filtrarea încă fierbinte, diluare cu 2,0 l acetat de etil și fierbere, până la un volum final de circa 2,5 l dă o primă cantitate de 105,5 g, 59% 4-(5-metoxycarbonil-1-metilindol-3-dimetil)-3-metoxi-N-(2-metilfenilsulfonil) benzamidă ca un solid alb, cu punct de topire 211...213°C, RMN (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, 2H, ArCH₂Ar'), 7,15 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,38-7,58 (m, 6H), 7,75 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,17 (d, 1H). (se obțin de asemenea două cantități suplimentare de 35,5 g, 20% și 39,5 g produs brut de la concentrarea soluțiilor mumă).

c) 4-(5-carboxil-metilindol-3-ilmetil)-3-metoxi-N-(2-metilfenilsulfonil)benzamidă. Un amestec de 130,0 g 4-(5-metoxycarbonil-1-metilindol-3-ilmetil)-3-metoxi-N-(2-metilfenilsulfonil) benzamidă, 1,0 l tetrahidrofuran și 1,0 l hidroxid de sodiu 1 n se încălzește la circa 60°C, peste noapte, după care se tratează cu 200 ml hidroxid de sodiu în suplimentar și se încălzește încă timp de 5 h, la 60°C. Amestecul de reacție răcit se acidulează cu 250 ml acid clorhidric 6 n și se extrage cu acetat de etil. Soluția de acetat de etil se spală de trei ori cu soluție sărată, se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă, dând un solid care se usucă la

50°C, în vid, dând 12,9 g, 100% calculat ca 0,45 hidrat)-4-(5-carboxi-1-metilindol-3-ilmetil)-3-metoxi-N-(2-metilfenil-sulfonil) benzamidă cu punct de topire 255-257°C, RMN (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 (br, t, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H).

10 Analiză pentru C₂₆H₂₄N₂O₆·8,045 H₂O:
— calculat %: C = 62,37; H = 5,01; N = 5,60;
— găsit %: C = 62,60; H = 5,03; N = 5,52.

15 4-(5-Metoxycarbonil-1-metilindol-3-ilmetil)-3-metoxibenzoat de metil, folosit în faza a) de mai sus, se poate obține din indol-5-carboxilat de metil și 4-brommetil-5-metoxibenzoat de metil, folosind o metodă similară cu cea descrisă mai sus în exemplul 1b, urmată de metilare, utilizând o metodă similară cu cea descrisă mai sus în exemplul 1c. 4-(5-metoxycarbonil-1-metilindol-3-ilmetil)-3-metoxibenzoat de metil obțin prin esterificare de acid 4-(5-carboxi-1-metilindol-5-ilmetil)-3-metoxibenzoic cu metanol și clorură de acetyl, urmată de filtrare printr-un pat de silicagel, eluare cu clorură de metilen într-un extractor continuu, evaporare și triturare cu eter, are punct de topire 138...139°C.

35 **Exemplul 4.** În cele ce urmează se ilustrează formele de dozare farmaceutice reprezentative care se pot folosi pentru administrarea terapeutică sau profilactică a unui compus de formula I sau a unei sări a sa farmaceutic acceptabile, menționat mai jos drept "compusul X";

i) <u>Tabletă I</u>	<u>mg/tabletă</u>
"Compus X"	100,0
Lactoză	77,5
Povidonă	15,0
Croscarmeloză de sodiu	12,0
Celuloză microcristalină	92,5
Stearat de magneziu	3,0
	300,0

ii) <u>Tableta 2</u> "Compus X"	<u>mg/tabletă</u>
Celuloză microcristalină	20,0
Amidon	410,0
Amidon-glicolat de sodiu	50,0
Stearat de magneziu	15,0
	5,0
	500,0
iii) <u>Capsulă</u> "Compus X"	<u>mg/capsulă</u>
Bioxid de siliciu coloidal	10,0
Lactoză	1,5
Amidon pregelatinizat	465,5
Stearat de magneziu	120,0
	3,0
	600,0
iv) <u>Injectie 1 (1 mg/ml)</u> "Compus X" (formă acid liber)	<u>mg/ml</u>
Fosfat de sodiu bibazic	1,0
Fosfat de sodiu monobazic	12,0
Clorură de sodiu	0,7
Soluție de hidroxid de sodiu	4,5
la (pH potrivit la 7,0....7,5)	
Apă pentru injecție	la nevoie la nevoie la 1 ml
v) <u>Injectia 2(10 mg/ml)</u> "Compus X" (formă acid liber)	<u>mg/ml</u>
Fosfat de sodiu monobazic	10,0
Fosfat de sodiu bibazic	0,3
Polietilenă 400	1,1
Soluție hidroxid de sodiu 0,1 a	200,0
(pH potrivit la 7,0...7,5)	
Apă pentru injecție	la nevoie la nevoie la 1 ml
vi) <u>Aerosol</u> "Compus X"	<u>mg/vas</u>
Acid oleic	20,0
triclormonofluormetan	10,0
diclordifluormetan	5000,0
diclortetrafluoretan	10000,0
	5000,0

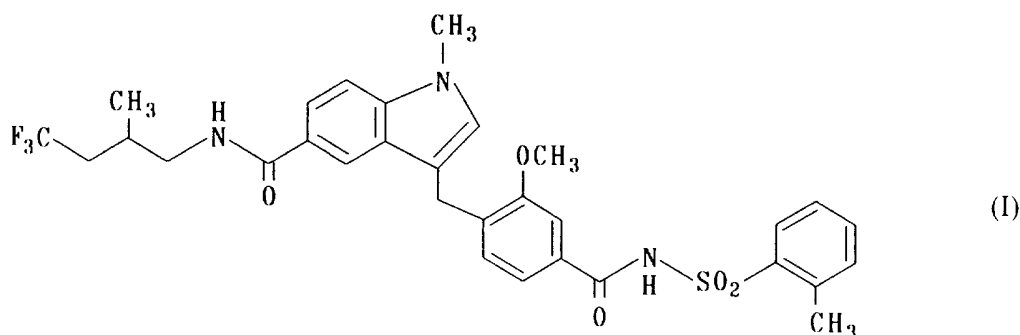
Se va ține seama de faptul că, compozițiile farmaceutice de mai sus se pot varia după metode farmaceutice binecunoscute, prevăzând diferite cantități și tipuri de substanță activă "Compus X".

Aerosolul (vi) se poate folosi în legătură cu un distribuitor standard pentru măsurarea dozei de aerosol.

Revendicări

5

1. Derivați de carbamoil, cu acțiune antagonică față de leucotriene, **caracterizați prin aceea că**, sunt 3-metoxi-4-[1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluorbutilcarbamoil)indol-3-il metil]-N-(2-metilfenilsulfonil) benzamidă, având formula structurală I:



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

2. Compus, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, este sub formă de enantiomer (**R**) în mare măsură pură.

3. Procedeu pentru obținerea compusului cu formula I sau a unei săruri a acestuia, **caracterizat prin aceea că**, acidul 3-metoxi-4-[1-metil-5-(2-metil-4,4,4-trifluor butilcarbamoyl)indol-3-il-metil] benzoic reacționează cu 2-metilbenzensulfonamida în prezența unui agent de deshidratare și a unui solvent sau diluent adecvat, la o temperatură din intervalul 10...50°C sau un derivat reactiv al acidului benzoic menționat reacționează cu 2-metilbenzensulfonamida sau cu o sare a acesteia în prezența unui solvent sau diluent adecvat, reacția efectuându-se, fie cu materii prime pure din punct de vedere enantiomeric, fie prin separarea din amestecul racemic obținut a formei optic active dorite, prin metode convenționale, atunci când se urmărește obținerea unei anumite forme enantiomere în mare măsură pură, iar dacă se dorește prepararea unei săruri acceptabilă farmaceutic, se lasă să reacționeze compusul cu formula I rezultat, cu o bază adecvată care aduce un cation, acceptabil din punct de vedere fiziologic.

5

10

15

20

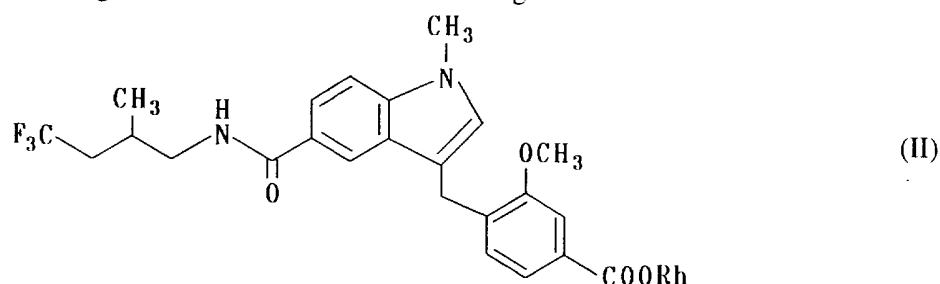
25

30

4. Procedeu pentru obținerea unui compus cu formula I sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, **caracterizat prin aceea că**, se acilează 2-metil-4,4,4-trifluorbutilamina fie cu 4-(5-carboxi-1-metilindol-3-il-metil)-3-metoxi-N-(2-metilfenilsulfonil) benzamida în prezența unui agent de deshidratare și a unui solvent sau diluant adecvat la o temperatură în intervalul 10...85°C, fie cu un derivat reactiv al carboxiindolului menționat în prezența unui solvent sau diluent inert, acilarea efectuându-se, fie cu materii prime în mare măsură pure din punct de vedere enantiomeric, fie prin separarea din amestecul racemic, a formei optic active dorite, printr-o metodă convențională, iar dacă se dorește prepararea unei săruri acceptabile farmaceutic se lasă să reacționeze compusul cu formula I rezultat cu o bază adecvată care aduce un cation fiziologic acceptabil.

5. Derivați de carbamoyl, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, împreună cu un diluent sau suport acceptabil farmaceutic formează compoziții farmaceutice cu proprietăți antagoniste leucotrienelor, utilizate în tratamentul alergiilor sau a unor maladii inflamatorii.

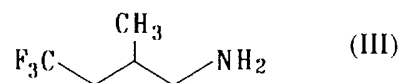
6. Intermediar în sinteza derivaților cu formula I, **caracterizat prin aceea că**, are formula generală II:



în care Rh este un atom de hidrogen sau o grupare metil "sau o sare de adiție a acidului benzoic menționat cu o bază".

7. Intermediar în sinteza derivatului cu formula I, **caracterizat prin aceea că**, este 2-metil-4,4,4-trifluorbutilamină cu

formula III:



5 sau o sare de adiție a acestuia cu un acid.

Președintele comisiei de invenții: chim. Novac Maria
Examinator: chim. Gruia Amelia

Grupa 12; 4

Preț lei

9585