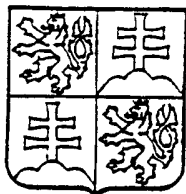


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA  
VYNÁLEZU (12)

(22) 29.11.91

(32) 05.12.90

(31) 90/26427

(33) GB

(40) 17.06.92

(21) 03633-91.D

(13) A3

5(51) C 07 D 209/42,  
A 61 K 31/405

(71) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, London, GB

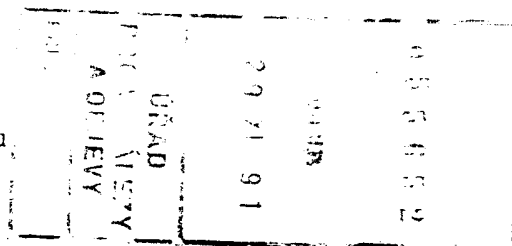
(72) Jacobs Robert Toms, Wilmington, Delaware, US  
Costello Gerard Francis, Macclesfield, GB  
Brook Stephen Alan, Macclesfield, GB  
Harrison Peter John, Macclesfield, GB

(54) Způsob přípravy 3-alkylovaného indolu

(57) Způsob přípravy 3-alkylovaného indolu, jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje a) reakci N-(2-nitrostyryl)enaminu s alkylačním činidlem za vzniku iminové soli, b) případnou reakci iminové soli s vodou za vzniku (2-nitrofenyl)acetaldehydu a c) reakci iminové soli nebo (2-nitrofenyl)acetaldehydu s redukčním činidlem schopným selektivně redukovat nitro-skupinu za vzniku požadovaného 3-alkylovaného indolu.

Způsob přípravy 3-alkylovaného indolu

Oblast techniky



Vynález se týká nového způsobu přípravy některých 3-substituovaných indolů a některých meziproductů, které jsou použitelné při tomto způsobu.

Dosavadní stav techniky

3-Substituované indoly jsou užitečné jako chemické meziproducty, například pro přípravu farmaceuticky účinných látek. Jakožto příklady takových farmaceuticky účinných látek lze uvést sloučeniny, popsané ve zveřejněných evropských patentových přihláškách EP-A2-0199543 a EP-A2-0220066. Další farmaceuticky účinné látky zahrnují látky na bázi 3-substituovaných indolů, kterými jsou tryptofan, serotonin a melatonin.

Je známo, že indoly mohou být alkylovány v poloze 3, například reakcí s alkyhalogenidem. Avšak tato reakce mnohdy probíhá s určitými obtížemi a může být doprovázena alkyací v poloze 1 a/nebo 2.

V patentu US 3,976,639 je popsán způsob přípravy 3-nesubstituovaných indolů, který zahrnuje reakci N-(2-nitrostyryl)enaminu s redukčním činidlem, které je schopné selektivně redukovat nitro-skupinu. Ve sloupci 6, na řádcích 49 až 52 tohoto patentu se uvádí, že 3-nesubstituované indoly mohou být použity jako meziproducty při přípravě tryptofanu a serotoninu, které jsou oba 3-substituovanými indoly.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob přípravy 3-alkylovaného indolu, jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje:

- a) reakci N-(2-nitrostyryl)enaminu s alkylačním činidlem za vzniku iminové soli,

- b) případně reakci iminové soli s vodou za vzniku (2-nitrofenyl)acetaldehydu a
- c) reakci iminové soli nebo (2-nitrofenyl)acetaldehydu s redukčním činidlem, schopným selektivně redukovat nitro-skupinu za vzniku požadovaného 3-alkylovaného indolu.

Způsobem podle vynálezu se získají 3-alkylované indoly ve zlepšeném výtěžku a tyto 3-alkylované indoly nejsou znečistěné 1- a/nebo 2-alkylovanými indoly.

Při způsobu podle vynálezu se iminová sůl výhodně uvede v reakci s vodou za vzniku (2-nitrofenyl)acetaldehydu. Tento aldehyd je na rozdíl od iminové soli stabilním meziproduktem, který je tudíž snadno manipulovatelný a zpracovatelný v průmyslovém měřítku.

N-(2-Nitrostyryl)enamin, použitý při způsobu podle vynálezu, je terciárním aminem majícím (2-nitrostyryl)ovou skupinu jako jeden ze substituentů dusíkového atomu terciární aminové skupiny. Je tudíž 2-nitro-beta-(disubstituovaným amino)styrenem. Zbývající dva substituenty dusíkového atomu jsou výhodně tvořeny alkylovými skupinami, například alkylovými skupinami s 1 až 4 uhlíkovými atomy, jakými jsou methylová skupina nebo ethylová skupina, nebo dvěma konci 4- nebo 5-členného alkylenového nebo heteroalkylenového řetězce, které takto vytváří 5- nebo 6-členný kruh, jakým je pyrrolidinový, piperidinový nebo morfolinový kruh. V souladu s tím může být N-(2-nitrostyryl)enamin například 2-nitro-beta-(di(1-4C)alkylamino)styrenem, zejména 2-nitro-beta-(dimethylamino)styrenem nebo 2-nitro-beta-(diethylamino)styrenem, nebo 2-nitro-beta-(1-pyrrolidinyl)styrenem, 2-nitro-beta-(1-piperidinyl)styrenem nebo 2-nitro-beta-(4-morfolinyl)styrenem.

(2-nitrostyryl)ová skupina N-(2-nitrostyryl)enaminu může nést na benzenovém kruhu jeden nebo více substituentů za předpokladu, že žádný z těchto substituentů neinterferuje s některým ze stupňů způsobu podle vynálezu. 2-nitrostyrylová skupina může být takto substituována na benzenovém kru-

hu jedním nebo několika substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující atom halogenu, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu, halogenalkoxylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, aryloxy-skupinu, aralkyloxy-skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aralkyloxykarbonylovou skupinu, acylovou skupinu, acyloxy-skupinu, nitro-skupinu, acylaminovou skupinu, cykloalkoxykarbonylaminovou skupinu, aralkylaminovou skupinu, kyano-skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu a karbamoylovou skupinu.

Pokud není výslovně uvedeno jinak, je všude v následujícím popisu, kde je učiněn odkaz na atom halogenu, a to buď jako takový nebo ve skupině, jakou je například halogenalkylová skupina nebo halogenalkoxylová skupina, míněno, že tímto atomem halogenu může být například atom fluoru, atom bromu nebo atom chloru.

Alkylovou skupinou jako takovou nebo ve skupině, jakou je například alkoxylová skupina, halogenalkoxylová skupina nebo alkoxykarbonylová skupina, může být například alkylová skupina mající například 1 až 10 uhlíkových atomů, zejména 1 až 6 uhlíkových atomů, jakou je například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, 2-methylbutylová skupina a pentylová skupina.

Arylovou skupinou může být například fenylová skupina.

Cykloalkylová nebo cykloalkenylová skupina může mít například 3 až 6 uhlíkových atomů a těmito skupinami může být například cyklopropylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina nebo cyklopentenylová skupina.

Acylovou skupinou může být například alkanoylová skupina, jako například acetylová skupina.

Heteroarylovou skupinou může být například 5- nebo 6-členný aromatický heterocyklický kruh obsahující jeden nebo více dusíkových, kyslíkových nebo sírových atomů,

příčemž touto heteroarylovou skupinou může být například pyridylová skupina, pyrimidylová skupina, imidazolylová skupina, tetrazolylová skupina, pyridylová skupina, thiofenylová skupina nebo furylová skupina.

Aralkylovou skupinou může být například benzylová skupina.

Alkenylová nebo alkinylová skupina může mít například 2 až 10 uhlíkových atomů, zejména 2 až 6 uhlíkových atomů a těmito skupinami může být například ethenylová skupina, propenylová skupina nebo propinylová skupina.

Karbamoylovou skupinou může být například aminokarbonylová skupina, alkylaminokarbonylová skupina nebo dialkylaminokarbonylová skupina, jejichž alkylové skupiny mohou nést jeden nebo více halogenových substituentů, například fluorových substituentů, a uvedenou skupinou potom může být například 2-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminokarbonylová skupina.

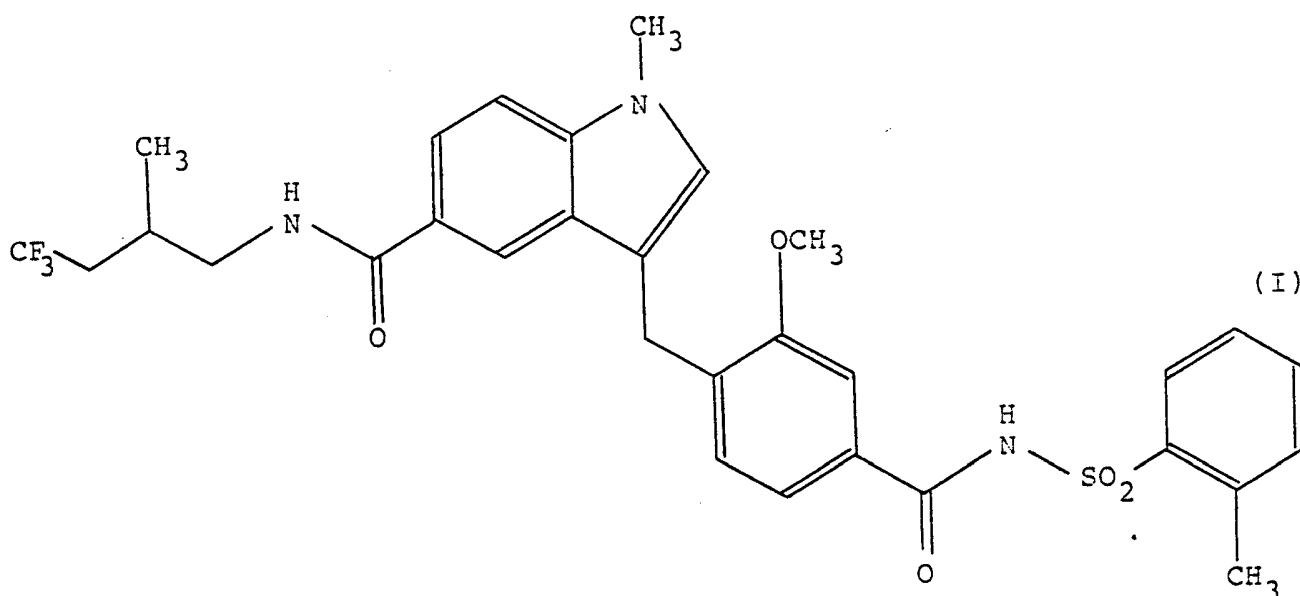
Alkylačním činidlem, použitým při způsobu podle vynálezu, může být libovolná organická sloučenina, mající nasycený uhlíkový atom připojený k odštěpitelnému atomu nebo skupině. S výhodou je tímto alkylačním činidlem halogenid, například bromid nebo jodid, nebo případně substituovaný hydrokarbonylsulfonyloxyester, například p-toluensulfonyloxy-, p-bromfenylsulfonyloxy-, methansulfonyloxy- nebo trifluormethansulfonyloxyester. Nejvýhodnějším alkylačním činidlem je halogenid.

Organickým zbytkem alkylačního činidla může být například substituovaná alkylová, alkenylová, alkinylová, cykloalkylová nebo cykloalkenylová skupina.

Případně substituovaná alkylová, alkenylová, alkinylová, cykloalkylová nebo cykloalkenylová skupina může nést jeden nebo více substituentů za předpokladu, že žádný z těchto substituentů neinterferuje s některým ze stupňů způsobu podle vynálezu. Tak například uvedené skupiny mohou být substituovány jedním nebo více substituenty, zvolenými

ze skupiny zahrnující atom halogenu, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, aralkyloxykarbonylovou skupinu, alkanoylovou skupinu, alkanoylamínovou skupinu, aralkylaminovou skupinu, karbamoylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která může nést jeden nebo více substituentů zvolených ze skupiny zahrnující atom halogenu, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, N-arylsulfonylamínokarbonylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aralkyloxykarbonylovou skupinu, alkanoylamínovou skupinu nebo aralkylaminovou skupinu.

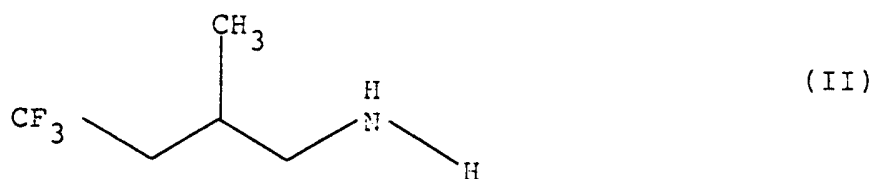
V britské patentové přihlášce 8927981.4, podané 11.12. 1989 je popsán 4-/5-(N-/4,4,4-trifluor-2-methylbutyl/karbamoyl)-1-methylindol-3-ylmethyl/-3-methoxy-N-o-tolylsulfonylbenzamid. Tato sloučenina má obecný vzorec I



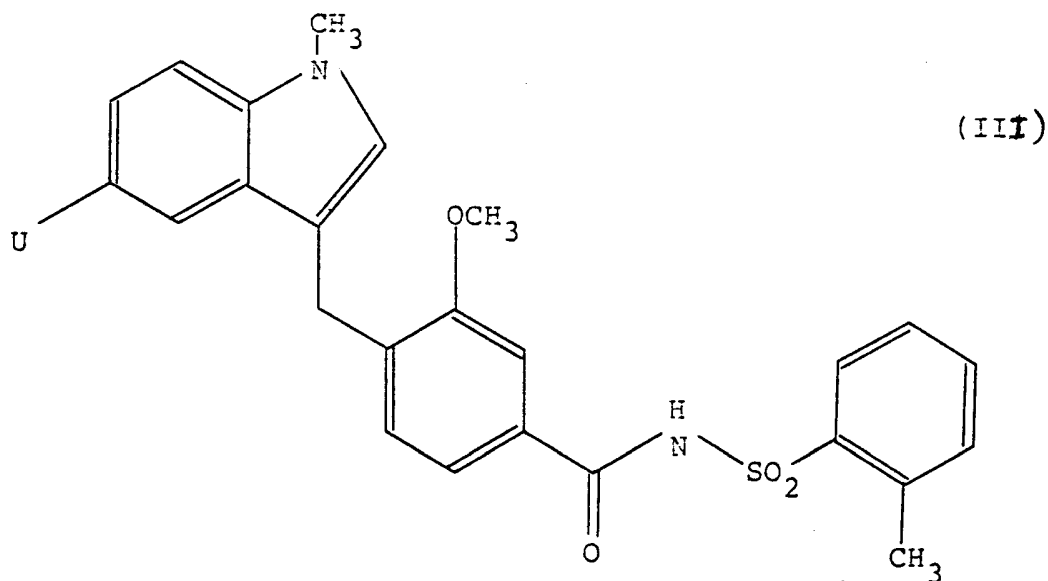
Bylo zjištěno, že sloučenina obecného vzorce I antagonizuje účinek jednoho nebo více metabolitu kyseliny arachidonové, známých jako leukotrieny. Tato sloučenina je tedy použitelná všude tam, kde je takový antagonismus žádoucí. Může být takto hodnotným produktem použitelným při léčení nemocí, při kterých působí uvedené leukotrieny, například při léčení alergických nebo zánětlivých onemocnění nebo endotoxických nebo traumatických šokových stavů.

Sloučenina obecného vzorce I je výhodně ve v podstatě čisté (R)-formě.

Sloučenina obecného vzorce I může být připravena acylací 2-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminu obecného vzorce II

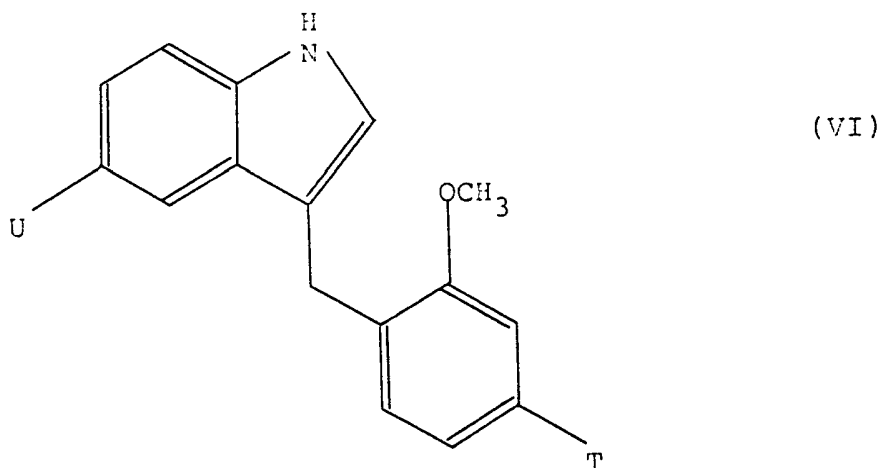


nebo jeho adiční soli s kyselinou, jakou je hydrochlorid, karboxylovou kyselinou obecného vzorce III



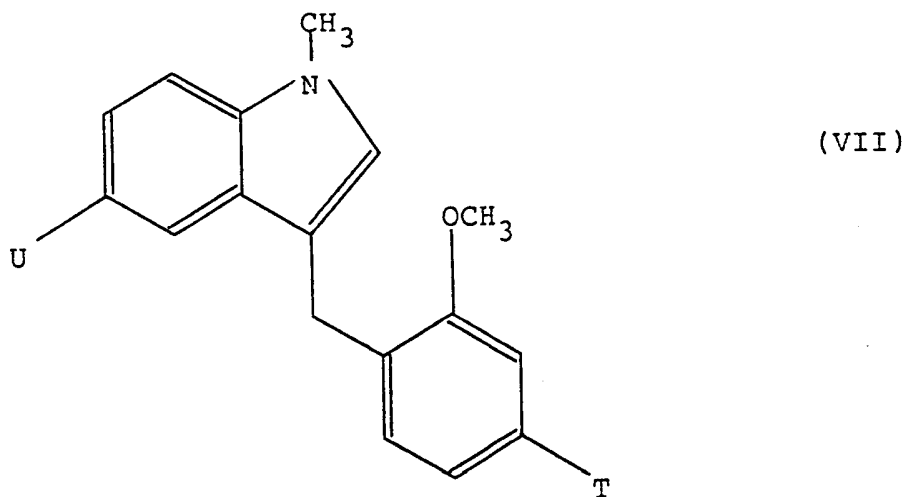
ve kterém U znamená karboxylovou skupinu, nebo jejím reaktivním derivátem. Tato acylace se vhodně provádí v přítomnosti dehydratačního činidla, jakým je 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid, případně společně s organickou bází, jakou je například 4-dimethylaminopyridin.

Sloučenina obecného vzorce III může být připravena ze sloučeniny obecného vzorce VI



ve kterém T znamená skupinu  $\text{COOR}^h$ , U znamená skupinu  $\text{COOR}^j$ , přičemž  $\text{R}^h$  a  $\text{R}^j$  nezávisle na sobě znamenají vhodně odstranitelnou ochrannou skupinu karboxylové skupiny, například fenylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, případně nesoucí acetoxy-skupinu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkylothio-skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy. Konkrétní významy obecných substituentů  $\text{R}^h$  a  $\text{R}^j$  jsou například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, terc.butylová skupina, acetoxymethylová skupina, methoxymethylová skupina, 2-methoxyethylová skupina, methylthiomethylová skupina, fenyllová skupina nebo benzylová skupina.

Sloučenina obecného vzorce VI může být převedena na odpovídající sloučeninu obecného vzorce VII



reakcí s konvenčním methylačním činidlem, jakým je například methyljodid nebo dimethylsulfát.

Sloučenina obecného vzorce VII může být potom převedena na jinou sloučeninu obecného vzorce VII, ve kterém T znamená karboxylovou skupinu, selektivní konverzí skupiny  $\text{COOR}^h$ , například působením hydroxidu alkalického kovu, jakým je hydroxid sodný nebo hydroxid lithný, a vody.

Sloučenina obecného vzorce VII, ve kterém T znamená karboxylovou skupinu, může být potom převedena na sloučeninu obecného vzorce VII, ve kterém T znamená  $\text{COCl}$ , reakcí s chlorenchloridem, jakým je například thionylchlorid.

Sloučenina obecného vzorce VII, ve kterém T znamená  $\text{COCl}$ , může být potom uvedena v reakci s 2-methylbenzensulfonamidem za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém U znamená  $\text{COOR}^j$ , nebo její soli.

Sloučenina obecného vzorce III, ve kterém U znamená  $\text{COOR}^j$ , může být potom převedena na sloučeninu obecného vzorce III, ve kterém U znamená karboxylovou skupinu, rozkladem esterové skupiny  $\text{COOR}^j$ , například působením hydroxidu sodného a vody.

Sloučenina obecného vzorce II může být připravena v racemické formě nebo ve formě v podstatě čistého enantiomeru, například ve formě (R)-enantiomeru.

Sloučenina obecného vzorce II v racemické formě může být připravena z kyseliny 2-methyl-4,4,4-trifluormásečné nebo z jejího reaktivního derivátu, jakým je hydrochlorid, reakcí s amoniakem a následnou redukcí získaného amidu, například za použití lithiualuminiumhydridu.

Sloučenina obecného vzorce II ve formě v podstatě čistého (R)-enantiomeru může být připravena z kyseliny 4,4,4-trifluormásečné následujícím způsobem.

Kyselina 4,4,4-trifluormásečná může být převedena na 4,4,4-trifluorbutyrylchlorid působením oxalylchloridu. 4,4,4-Trifluorbutyrylchlorid může být potom převeden na (4R,5S)-4-methyl-3-(4,4,4-trifluorbutyryl)-5-fenyl-2-oxa-

zolidinon reakcí s (4R,5S)-(+)-4-methyl-5-fenyl-2-oxazolidinonem v přítomnosti butyllithia. Reakční produkt může být potom methylován působením bis(trimethylsilylamid)em sodným a potom methyljodidem za vzniku (4R,5S)-4-methyl-3-((2R)-2-methyl-4,4,4-trifluorbutyryl)-5-fenyl-2-oxazolidinonu. Tento produkt může být potom uveden v reakci s lithiualuminiumhydridem za vzniku (R)-2-methyl-4,4,4-trifluor-1-butanolu. Po uvedení tohoto alkoholu v reakci s ftalimidem v přítomnosti trifenylfosfinu a diethylazodikarboxylátu se získá (R)-2-(2-methyl-4,4,4-trifluorbutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion. Reakcí tohoto produktu s hydrazinmonohydrátem a potom s kyselinou chlorovodíkovou se získá požadovaný (R)-2-methyl-4,4,4-trifluorbutylamin ve formě hydrochloridové soli.

Jak již bylo uvedeno, má sloučenina obecného vzorce I vlastnosti leukotrienového antagonisty. Tato sloučenina antagonizuje alespoň jeden z účinků jednoho nebo více metabolitů kyseliny arachidonové, známých jako leukotrieny, například  $C_4$ ,  $D_4$  a/nebo  $E_4$ , o kterých je známo, že jsou činidly způsobujícími silné křeče (zejména v plicích) a zvyšuje tak vaskulární permeabilitu, přičemž může být použita v případě patogeneze astmatu a zánětu, jakož i při endotoxických a traumatických šocích. Sloučenina obecného vzorce I je tedy použitelná při léčení onemocnění, při kterých působí uvedené leukotrieny a při kterých je žádoucí antagonizovat účinek těchto leukotrienů. Mezi taková onemocnění zejména patří alergické plicní poruchy, jako například astma, senná rýma a alergické rinitidy, a některá zánětová onemocnění, mezi které patří bronchitida, ektopický a atopický ekzém, psoriáza, jakož i vasospastická kardiovaskulární onemocnění a endotoxické a traumatické šokové stavy.

Sloučenina obecného vzorce I je tedy potentním leukotrienovým antago<sup>ni</sup>st~~em~~ a je použitelná všude tam, kde je takový typ antagonismu žádoucí. Tak například sloučenina obecného vzorce I má hodnotu farmakologického standardu pro vývoj a standardizaci nových modelových onemocnění a testů pro použití při vývoji nových terapeutických činidel pro léčení onemocnění, při kterých působí uvedené leukotrieny.

V případě použití pro léčení jednoho nebo více z výše uvedených onemocnění je sloučenina obecného vzorce I podávána ve formě vhodné farmaceutické kompozice, která obsahuje výše definovanou sloučeninu obecného vzorce I společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem, přičemž tato kompozice má formu vhodnou pro použitý typ podání. Taková kompozice může být získána za použití obvyklých postupů a pomocných farmaceutických látek a nosičů a může mít rozličné dávkovací formy. Může mít například formu tablet, kapslí, roztoků nebo suspenzí pro perorální podání, formu čípků pro rektální podání, formu sterilních roztoků nebo suspenzí pro podání intravenózní nebo intramuskulární injekcí nebo infuzí, formu aerosolů nebo rozprašovacích roztoků nebo suspenzí pro podání inhalací a formu prášků ve směsi s farmaceuticky přijatelnými inertními pevnými ředidly, například s laktózou pro podání insuflací. Jestliže je žádoucí pevná forma sloučeniny obecného vzorce I, potom může být výhodné použít amorfnní formu, která může být připravena přidáním vodného roztoku kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, k roztoku sodné soli sloučeniny obecného vzorce I ve směsi alkoholu a vody, například ve směsi methanolu a vody, za účelem vysrážení sloučeniny obecného vzorce I.

Pro perorální podání může být vhodně použita tableta nebo kapsle obsahující až 250 mg (typicky 5 až 100 mg) sloučeniny obecného vzorce I. Pro intravenózní nebo intramuskulární podání injekcí nebo infuzí může být vhodně použit sterilní roztok nebo suspenze obsahující až 10 % hmotnosti (typicky 0,05 až 5 % hmotnosti) sloučeniny obecného vzorce I.

Dávka sloučeniny obecného vzorce I, která má být podána, se bude nezbytně měnit podle známých zásad beroucích v úvahu způsob podání, stupeň závažnosti léčeného onemocnění a velikost a věk léčeného pacienta. Obecně však bude sloučenina obecného vzorce I teplokrevným živočichům (například člověku) podávána tak, aby bylo dosaženo například dávky 0,01 až 25 mg/kg (obvykle 0,1 až 5 mg/kg).

Antagonistické vlastnosti sloučenin obecného vzorce

I vůči leukotrienům mohou být demonstrovány za použití standardních testů. Tyto vlastnosti mohou být například demonstrovány in vitro za použití standardního páskového preparátu průdušnice morčete při testu popsáném Krell-em (J.Pharmacol. Exp. Ther., 1979, 211, 436), který je rovněž popsán ve zveřejněné ecropské patentové přihlášce 220,066 a v patentu US 4 859 692.

Selektivita účinku sloučenin jako leukotrienových antagonistů na rozdíl od nespecifických hladkosvalových depresantů může být prokázána provedením výše uvedeného testu in vitro za použití nespecifického spasmogenu tvořeného chlořidem vápenatým, v koncentraci  $1,5 \times 10^{-3} \text{M}$ , opět v přítomnosti indomethacinu v koncentraci  $5 \times 10^{-6} \text{M}$ .

Alternativně mohou být uvedené antagonistické vlastnosti sloučenin obecného vzorce I demonstrovány in vitro při testu s receptory-vázajícími ligandy, který je popsán Aharony-m (Fed. Proc., 1987, 46, 691).

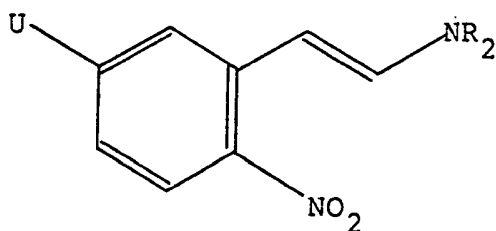
Obecně testované sloučeniny obecného vzorce I prokázaly statisticky významnou účinnost jako činidla antagonizující leukotrieny  $\text{LTC}_4$ ,  $\text{LTD}_4$  a/nebo  $\text{LTE}_4$  při jednom z výše uvedených testů při koncentraci asi  $10^{-8} \text{M}$  nebo při koncentraci mnohem nižší. Tak například pro sloučeninu obecného vzorce I, která je v podstatě ve formě (R)-enantiomeru, byla typicky stanovena hodnota  $\text{pK}_i$  9,4.

Antagonistická účinnost vůči leukotrienům může být rovněž demonstrována in vivo na pokusných zvířatech, například při rutinních aerosolových testech s morčetem, popsáných Snyder-em a kol (J. Pharm,acol. Methods, 1988, 19,219). Při tomto testu mohou být demonstrovány obzvláště užitečné antagonistické vlastnosti vůči leukotrienům karbamoylového derivátu obecného vzorce I. Při tomto testu se morčatům předběžně podá testovaná sloučenina ve formě roztoku v poly(ethylen glykolu) a to před aplikací (obecně 1 hodinu) aerosolu leukotrienu  $\text{LTD}_4$  (začíná se se 2 ml roztoku o koncentraci 30 mikrogramů/ml), načež se zaznamená účinek testované sloučeniny na střední čas leukotrienem iniciované změny v dýchá-

ní (zejména začátek dušnosti) a tento účinek se srovnává s kontrolní skupinou pokusných zvířat, kterým nebyla podána testovaná sloučenina. Z časového oddálení počátku dušnosti oproti kontrolní skupině pokusných zvířat se potom vypočte procentická ochrana způsobená testovanou sloučeninou. Pro sloučeninu obecného vzorce I, která je v podstatě ve formě (R)-enantiomeru, a pro perorální podání byla stanovena ED<sub>50</sub> 1,1 mmol/kg, přičemž nebyly pozorovány žádné nežádoucí vedlejší účinky, a to ani při dávce několikanásobně převyšující uvedenou minimální účinnou dávku. Pro srovnání lze uvést, že pro sloučeninu z příkladu 10 zveřejněné evropské patentové přihlášky 220,066 byla naměřena pro perorální podání ED<sub>50</sub> 19,2 mmol/kg.

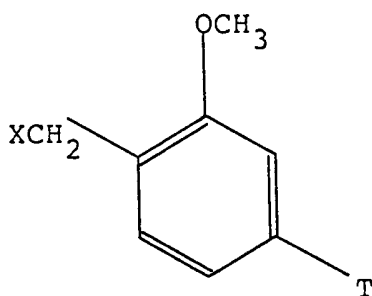
V rámci výhodného provedení tedy vynález poskytuje způsob přípravy 3-alkylovaného indolu obecného vzorce VI, ve kterém U znamená skupinu COOR<sup>J</sup> a T znamená skupinu COOR<sup>h</sup>, kde R<sup>h</sup> a R<sup>J</sup> nezávisle na sobě znamenají vhodně odstranitelnou ochrannou skupinu karboxylové skupiny, například fenylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, případně nesoucí acetoxy-substituent, alkoxylový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkylthio-substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy. Konkrétní hodnoty obecných substituentů jsou například metylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, terc.butylová skupina, acetoxymetylová skupina, methoxymetylová skupina, 2-methoxyethylová skupina, methylthiometylová skupina, fenylová skupina nebo benzylová skupina.

3-Alkylované indoly obecného vzorce VI mohou být získány způsobem podle vynálezu tak, že se jako N-(2-nitrostyryl)enamin zvolí sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém U má některý z výše uvedených významů a každý R nezávisle znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo dohromady znamenají 4- nebo 5-členný alkylenový nebo heteroalkylenový řetězec, a že se jako alkylační činidlo zvolí sloučenina obecného vzorce V



(3)

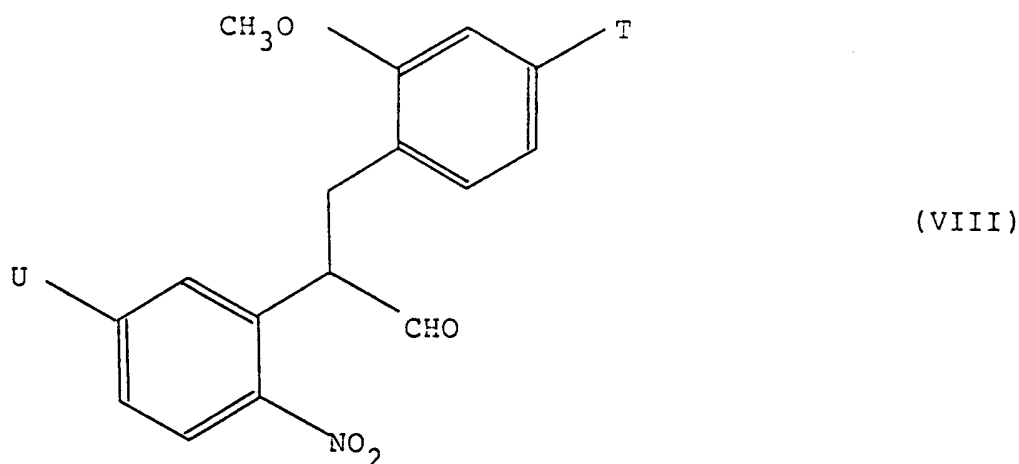
ve kterém T má některý z výše uvedených významů a X znamená odstranitelný atom nebo skupinu.

Reakce N-(2-nitrostyryl)enaminu s alkylačním činidlem se výhodně provádí při teplotě v rozmezí od 0 do 120 °C, výhodně při teplotě 15 až 80 °C. Vhodnými rozpouštědly pro tuto reakci jsou nitrily, jako například acetonitril, halogenované uhlovodíky, jako například methylenchlorid, ethery, jako například tetrahydrofuran, uhlovodíky, jako například toluen, estery jako například octan ethylnatý, a amidy, jako například dimethylformamid nebo dimethylacetamid.

Produktem alkylační reakce je iminová sůl. Tato sůl se výhodně přímo, t.zn. bez izolace, uvede v reakci s vodou. Reakce se výhodně provádí při teplotě 0 až 100 °C, zejména při teplotě 15 až 35 °C. Vhodnými rozpouštědly pro tuto reakci jsou rozpouštědla, která byla uvedena výše pro alkylační reakci.

Reakcí iminové soli s vodou se získá (2-nitrofenyl)acetaldehyd.

Předmětem vynálezu je rovněž (2-nitrofenyl)acetaldehyd obecného vzorce VIII



ve kterém U a T mají výše uvedený význam. (2-Nitrofenyl)-acetaldehydy obecného vzorce VIII jsou užitečné jako mezi-  
produkty pro přípravu výše uvedeného leukotrienového anta-  
gonisty, kterým je 4-/5-(N-/4,4,4-trifluor-2-methylbutyl/-  
karbamoyl)-1-methylindol-3-ylmethyl/-3-methoxy-N-o-tolylsul-  
fonylbenzamid.

(2-Nitrofenyl)acetaldehyd se převede na požadovaný indol reakcí s redukčním činidlem, které je schopné selek-  
tivně redukovat nitro-skupinu, z. zn. s činidlem, které redu-  
kuje nitro-skupinu avšak neredukuje aldehydovou skupinu. Ostatní substituenty v (2-nitrofenyl)acetaldehydu, například nitro-skupiny, mohou být rovněž redukovány.

Mezi vhodná redukční činidla patří například železo v přítomnosti kyseliny, například anorganické kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, nebo karboxylové kyseliny, například kyseliny octové nebo kyseliny propanové, dále chlorid cínatý, chlorid titanitý, dithioničitan sodný, hydrazin s Raneyovým niklem a vodík v přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodového kovu, například na bázi paladia nebo Raneyova niklu. Překvapivě dobré výsledky byly dosaženy za použití železa v přítomnosti kyseliny, jakou je kyselina octová.

Redukce se vhodně provádí při teplotě 0 až 120 °C, výhodně při teplotě 15 až 100 °C. Vhodnými rozpouštědly

jsou aromatické uhlovodíky, jako například toluen, benzen a xyleny; ethery, jako například tetrahydrofuran, alkoholy, jako například ethanol, voda a estery, jako například octan ethylnatý. V případě použití železa v přítomnosti kyseliny octové může být jako rozpouštědlo vhodně použit přebytek kyseliny octové.

Výchozí N-(2-nitrostyryl)enamin může být připraven postupem, popsáním v patentu US 3 979 410 nebo v Organic Synthesis, sv. 63, 1985, str. 214 až 225. Může být například připraven reakcí 2-nitrotoluenu s dimethylformamidem a dimethylacetalem. Reakce se výhodně provádí v přítomnosti pyrrolidinu a v tomto případě je N-(2-nitrostyryl)enaminovým produktem směs (2-nitrostyryl)dimethylaminu a (2-nitrostyryl)pyrrolidinu.

Jak již bylo uvedeno, jsou způsob podle vynálezu a nové meziproducty obecného vzorce VIII obzvláště užitečné při přípravě sloučeniny obecného vzorce I. Předmětem vynálezu je rovněž použití (2-nitrofenyl)acetaldehydu obecného vzorce VIII při přípravě 4-/5-(N-/4,4,4-trifluor-2-methylbutyl/karbamoyl)-1-methylindol-3-ylmethyl/-3-methoxy-N-otolylsulfonylbenzamidů.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy 4-/5-(N-/4,4,4-trifluor-2-methylbutyl/karbamoyl)-1-methylindol-3-ylmethyl/-3-methoxy-N-otolylsulfonylbenzamidů, jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje

- a) reakci sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce IV, kde každý R nezávisle znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo dohromady znamenají 4- nebo 5-členný alkylenový nebo heteroalkylenový řetězec, X je odstranitelný atom nebo skupina, T znamená  $\text{COOR}^h$ , U znamená  $\text{COOR}^j$  a  $\text{R}^h$  a  $\text{R}^j$  každý nezávisle znamená vhodně odstranitelnou ochrannou skupinu karboxylové skupiny, za vzniku iminové soli,
- b) reakci iminové soli s vodou za vzniku (2-nitrofenyl)acetaldehydu obecného vzorce VIII,

- c) reakci (2-nitrofenyl)acetaldehydu obecného vzorce VIII s redukčním činidlem schopným selektivně redukovat nitro-skupinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI,
- d) methylaci sloučeniny obecného vzorce VI za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII,
- e) převedení skupiny T na 2-methylbenzensulfonamido-karboxylovou skupinu odstraněním ochranné skupiny  $R^h$  a uvedením v reakci získané karboxylové kyseliny nebo jejího reaktivního derivátu s 2-methylbenzensulfonamidem nebo s jeho solí a
- f) převedení skupiny U na 2-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminokarboxylovou skupinu odstraněním ochranné skupiny  $R^j$  a uvedením v reakci získané karboxylové kyseliny nebo jejího reaktivního derivátu s 2-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminem nebo jeho adiční solí s kyselinou.

Je třeba uvést, že stupně e) a f) mohou být provedeny v uvedeném nebo opačném pořadí.

V následující části popisu bude vynález objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení. Tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je definován formulací patentových nároků. V těchto příkladech jsou výsledky nukleární magneticko-rezonanční spektroskopie vyjádřeny v hodnotách delta udanými v ppm vzhledem k tetramethylsilanu, použitému ve funkci vnitřního standardu. Kieselgel je ochranná známka firmy E.Merck, Darmstadt, Spolková republika Německo. Výtěžky jsou uvedeny pouze pro ilustraci a tyto výtěžky nepředstavují maximálně dosažitelné výtěžky. Pokud není výslovně uvedeno jinak, jsou všechny operace v příkladech prováděny při okolní teplotě a okolním tlaku.

## Příklady provedení vynálezu

### Příklad 1

Příprava methyl-4-(5-methoxykarbonylindol-3-ylmethyl)-3-methoxybenzoátu

#### Stupeň a

Methyl-3-methyl-4-nitrobenzoát

K míchané suspenzi kyseliny 3-methyl-4-nitrobenzové (100 g, 0,55 molu) v methanolu (400 ml) se přidá thionylchlorid (36 g, 0,30 molu) v průběhu jedné hodiny (teplota reakční směsi stoupne na asi 35 až 40 °C). Směs se potom zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 1,5 hodiny, načež se ochladí na teplotu 50 až 55 °C a udržuje se na této teplotě po dobu 30 minut, načež se ochladí na okolní teplotu. V průběhu 30 minut se přidá voda (100 ml), přičemž se směs chladí tak, aby se její teplota udržela v teplotním rozmezí od 20 do 25 °C. Směs se zfiltruje a pevný podíl se promyje vodou (2 x 100 ml), vysuší za vakua při teplotě 40 °C a tímto způsobem se získá 103 g (95 %) methyl-3-methyl-4-nitrobenzoátu ve formě žluté pevné látky.

Teplota tání: 83-85 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

2,62(s, 3H, ArCH<sub>3</sub>),

3,98(s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

8,01(m, 3H).

#### Stupeň b

5-Methoxykarbonyl-2-nitro-beta-(1-pyrrolidinyl)styren a  
5-methoxykarbonyl-2-nitro-beta-(dimethylamino)styren

Směs produktu ze stupně a (1000 g, 5,13 molu), N,N-dimethylformamididimethylacetalu (1219 g, 10,26 molu) a

pyrrolidinu (382 g, 5,38 molu) v N,N-dimethylformamidu (3000 ml) se míchá na teplotu zpětného toku po dobu 45 minut a potom udržuje při mírném zpětném toku ještě po dobu 2,5 hodiny. Po ochlazení reakční směsi na okolní teplotu se reakční směs přidá v průběhu 20 minut k 10 l směsi led/voda. Získaná kaše se míchá po dobu 30 minut, načež se zfiltruje a pevný podíl se promyje studenou vodou (3 x 1500 ml). Po vysušení při teplotě 50 °C za vakua se získá 1208 g (83,3 %) směsi (82:18) 5-methoxykarbonyl-2-nitro-beta-(1-pyrrolidinyl)styrenu a 5-methoxykarbonyl-2-nitro-beta-(1-dimethylamino)styrenu ve formě temně červené pevné látky.

Teplota tání: 109 až 112 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

1,97(m, 0,82 x 4H),  
2,95(s, 0,18 x 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  
3,37(m, 0,82 x 4H),  
3,93(s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
5,77(d, 0,82 x 1H),  
5,78(d, 0,18 x 1H),  
7,08(d, 0,18 x 1H),  
7,39(d, 0,82 x 1H),  
7,49(dd, 0,82 x 1H),  
7,53(dd, 0,18 x 1H),  
7,82(d, 1H),  
8,13(m, 1H).

### Stupeň c

2-(5-Methoxykarbonyl-2-nitro)fenyl-2-(2-methoxy-4-methoxykarbonyl)benzylacetaldehyd

Produkt ze stupně b (800 g, 2,95 molu) a methyl-4-brommethyl-3-methoxybenzoát (770 g, 2,97 molu) v acetonitri-lu (2000 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku v průběhu 20 minut, načež se na této teplotě udržuje po dobu 50 minut. Potom se přidá další množství benzoátu (35 g, 0,135 molu) a v zahřívání se pokračuje ještě celkem 4 hodiny. Po ochlazení na okolní teplotu se reakční směs zředí vodou (2000 ml) v průběhu 5 minut a během této doby se vyloučí temně hnědá

sraženina. Směs se míchá po dobu 30 minut, načež se zfiltruje a sraženina se promyje acetonitrilem (500 ml) a vysuší za vakua při teplotě 45 °C. Tímto způsobem se získá 2-(5-methoxykarbonyl-2-nitro)fenyl-2-(2-methoxy-4-methoxykarbonyl)-benzylacetaldehyd ve formě světlehnědého pevného produktu (914,5 g, 77,3 %).

Teplota tání: 117 až 120 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3,11(dd, 1H),  
3,50(dd, 1H),  
3,82, 3,90, 3,97  
(každý s, 3H, OCH<sub>3</sub> plus  
2 x CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
4,65(dd, 1H),  
7,00(d, 1H),  
7,46(m, 2H),  
7,88(d, 1H),  
7,93(d, 1H),  
8,04(dd, 1H),  
9,82(s, 1H).

#### Stupeň d

Methyl-4-(5-methoxykarbonylindol-3-ylmethyl)-3-methoxybenzoát

Míchaná suspenze produktu ze stupně c (600 g, 1,49 molu) a práškového železa (600 g, 10,7 molu) v kyselině octové (2,2 l) a toluenu (3,8 l) se opatrně zahřeje na teplotu zpětného toku. Při teplotě 95 °C dochází k exotermnímu jevu, což má za následek, že směs dosáhne teploty zpětného toku bez vnějšího zahřívání. Podle potřeby se potom směs zahřívá, aby se udržel její zpětný tok po dobu celkem dvou hodin. Směs se potom nechá vychladnout na okolní teplotu a potom se chladí po dobu 30 minut na teplotu 5 °C, načež se zfiltruje a pevný podíl se promyje toluenem (2 x 200 ml). Sloučené filtráty a promývací podíly se promyjí 15% solankou (3,8 l) a 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (3,8 l a odpaří za sníženého tlaku. Získaný pevný podíl se rekrysta-

lizuje z methanolu (2 l), přičemž se získá methyl-4-(5-methoxykarbonylindol-3-ylmethyl)-3-methoxybenzoát (420 g, 79,9 %).  
Teplota tání: 136 až 138 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3,88, 3,90, 3,92(každý s,
3H, OCH <sub>3</sub> plus 2 x CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ),
4,16(s, 2H, ArCH <sub>2</sub> Ar'),
6,98(d, 1H),
7,12(d, 1H),
7,33(d, 1H),
7,52(m, 2H),
7,89(dd, 1H),
8,30(šir.s, 1H),
8,36(d, 1H).

#### Srovnávací příklad

Příprava methyl-4-(5-benzyloxykarbonylindol-3-ylmethyl)-3-methoxybenzoátu alkylací benzylindol-5-karboxylátu

Roztok benzylindol-5-karboxylátu (86,8 g), methyl-4-brommethyl-3-methoxybenzoátu (89,5 g) a jodidu draselného (57,4 g) v dimethylformamidu (900 ml) se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 10 hodin. Reakční směs se potom odpaří a rozdělí mezi diethylether a vodu. Organická vrstva se oddělí a promyje vodou. Promývací vody se sloučí a extrahují diethyletherem. Sloučený organický extrakt se vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se přečistí mžikovou chromatografií, přičemž se jako eluční soustava použije směs ethylacetátu, hexanu, methylenchloridu v následných objemových poměrech 0:1:1, 2:48:50, 4:46:50, 5:45:50 a 10:40:50, přičemž se získá methyl-4-jodmethyl-3-methoxybenzoát (27,8 g), regenerovaný benzylindol-5-karboxylát (29,6 g) a surový produkt ve formě žlutohnědé pevné látky (50,6 g). Po uvedení regenerovaného benzylindol-5-karboxylátu (29,6 g) v N,N-dimethylformamidu (250 ml) v reakci s methyl-4-jodmethyl-3-methoxybenzoátem (29,8 g) při teplotě 80 °C po dobu

12 hodin a po odpaření se získá temný zbytek, který se rozpustí v diethyletheru a promyje vodou (třikrát). Promývací vody se sloučí a extrahují diethyletherem. Sloučený organický extrakt se vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se přečistí mžikovou chromatografií, přičemž se jako eluční soustava použije směs ethylacetátu, hexanu a methylenchloridu v následných objemových poměrech 0:1:1, 2:48:50, 5:45:50 a 10:40:50, přičemž se získá další podíl surového produktu ve formě žlutohnědé pevné látky (31,9 g). Sloučený surový produkt (82,5 g) se suspenduje v diethyletheru (400 ml), suspenze se zahřívá po dobu 30 minut na teplotu zpětného toku, načež se ochladí a zfiltruje, přičemž se získá 4-(5-benzyloxykarbonylindol-3-ylmethyl)-3-methoxybenzoát ve formě pevné látky mající zbarvení slonové kosti (46,1 g, 31 %).

Parciální nukleární magnetickorezonanční spektrum (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

3,84(s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ),  
3,88(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),  
4,14(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  
5,35(s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  
6,97(d, 1H, indol-H(2)),  
8,15(šir., 1H,  $\text{NH}$ ),  
8,37(s, 1H, indol-H(4)).

Tento srovnávací příklad demonstruje nižší výtěžek 3-alkylovaného produktu, který se dosáhne přímou alkylací indolu, ve srovnání s výtěžkem dosaženým způsobem podle vynálezu.

## Příklad 2

Příprava methyl-3-benzylindol-5-karboxylátu

### Stupeň a

Produkt z příkladu 1b (5,42 g 20 mmolů) a benzylbromid (2,39 ml, 20 mmolů) v acetonitrilu (15 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 5 hodin pod atmosférou du-

síku. Přidá se voda (2 ml) a roztok se zahustí za vakua. Zbytek se nechá protéci sloupcem silikagelu (50 g produktu Kieselgel 60), přičemž se jako eluční činidlo použije dichlormethan (300 ml). Zahuštěním za vakua se získá meziproductový aldehyd ve formě temného oleje (5,8 g).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

3,11(dd, 1H),  
3,57(dd, 1H),  
3,97(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),  
4,56(dd, 1H),  
7,03-7,40(m, 5H, Ph),  
7,95(m, 2H),  
8,10(dd, 1H),  
9,82(s, 1H, CHO).

### Stupeň b

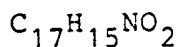
#### Methyl-3-benzylindol-5-karboxylát

Produkt ze stupně a (5,8 g) se zahřívá v toluenu (40 ml) a kyselině octové (26,4 ml s železným práškem (5,17 g, 92,7 mmolu) na teplotu 95 °C pod atmosférou dusíku po dobu 3,5 hodiny. Po chlazení přes noc se pevný podíl odstraní filtrací a promyje toluenem (2x20 ml). Sloučený filtrát a promývací podíly se promyjí 15% solankou (40 ml) a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (40 ml) a zahustí za vakua. Zbytek se nechá protéci přes sloupec silikagelu (35 g Kieselgelu 60), přičemž se jako eluční činidlo použije dichlormethan (100 ml) a eluát se zahustí za vakua. Krystalizací zbytku z toluenu (15 ml) se získá 2,65 g (celkem 50 %, vztaženo na enamin) methyl-3-benzylindol-5-karboxylátu.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

3,91(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),  
4,14(s, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}'$ ),  
6,92(d, 1H),  
7,15-7,36(m, 6H),  
7,90(dd, 1H),  
8,25(šir.s, 1H, NH),  
8,32(s, 1H);

elementární mikroanalýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	77,0	5,7	5,3
nalezeno	76,8	5,6	5,1.

### Příklad 3

Příprava methyl-3-(3-methylbut-2-enyl)indol-5-karboxylátu

#### Stupeň a

Produkt z příkladu 1b (5,42 g, 20 mmolů) a 1-brom-3-methylbut-2-en (2,33 ml, 20 mmolů) v acetonitrilu (15 ml) se míchá přes noc při okolní teplotě, načež se zahřívá na teplotu 50 °C po dobu jedné hodiny. Roztok se potom zpracuje stejně jako v příkladu 2, přičemž se získá 2-(5-methoxykarbonyl-2-nitro)fenyl-2-(3-methylbut-2-enyl)acet-aldehyd ve formě tmavočerveného oleje (5,45 g).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (250MHz, CDCl<sub>3</sub>):

1,51(s, 3H, CCH <sub>3</sub> ),
1,63(s, 3H, CCH <sub>3</sub> ),
2,57(m, 1H),
2,90(m, 1H),
3,97(s, 3H, OCH <sub>3</sub> ),
4,24(m, 1H),
5,04(m, 1H, C=CH),
8,00(m, 2H),
8,11(dd, 1H),
9,82(s, 1H, CHO).

#### Stupeň b

Produkt ze stupně a se redukuje metodou popsanou v příkladu 2b, přičemž se získá žlutý olej, který při stání vykrytalizuje. Rekrytalizací z cyklohexanu (20 ml) se získá 3,14 g (celkem 64,6 %, vztaženo na enamin) methyl-3-(3-methylbut-2-enyl)indol-5-karboxylátu.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

1,78 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  
3,48 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>),  
3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  
5,43 (m, 1H, C=CH),  
7,00 (s, 1H),  
7,33 (d, 1H),  
7,90 (dd, 1H),  
8,22 (šir. s, 1H, NH),  
8,38 (s, 1H);

elementární mikroanalýza:

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

	C (%)	H (%)	N (%)
vypočteno	74,0	7,0	5,8
nalezeno	74,1	7,2	5,8.

#### Příklad 4

Příprava methyl-3-methoxykarbonylmethylindol-5-karboxylátu

#### Stupeň a

Produkt z příkladu 1b (5,42 g, 20 mmolů), methylbromacetát (1,89 ml, 20 mmolů) a jodid sodný (3,00 g, 20 mmolů) v acetonitrilu (15 ml) se zahřívá pod dusíkovou atmosférou na teplotu 65 °C po dobu 24 hodin. K ochlazené směsi se potom přidá voda (3 ml), směs se zahustí za vakua a rozdělí mezi vodu (50 ml) a octan ethylnatý (50 ml). Organická vrstva se promyje 10% vodným roztokem siřičitanu sodného (50 ml) a zahustí za vakua. Zbytek se chromatografuje na silikagelu (200 g Kieselgelu 60), přičemž se jako eluční činidlo použije dichlormethan (1000 ml), přičemž se získá 2-(5-methoxykarbonyl-2-nitro)fenyl-2-methoxykarbonylmethylacetaldehyd ve formě červeného gumovitého produktu (2,35 g).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

2,80 (dd, 1H),  
3,30 (dd, 1H),  
3,69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),

3,97(s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  
4,70(t, 1H),  
7,96(d, 1H),  
8,06(d, 1H),  
8,17(dd, 1H),  
9,78(s, 1H, CHO).

Stupeň b

Methyl-3-methoxykarbonylmethylindol-5-karboxylát

Produkt ze stupně a se redukuje postupem, popsáným v příkladu 2b, přičemž se získá temný pevný produkt. Rekrytalizací ze směsi dichlormethanu a toluenu (15 ml) se získá 1,24 g (celkem 25,6 %, vztaženo na enamin) methyl-3-methoxykarbonylmethylindol-5-karboxylátu.

Teplota tání: 131-133 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum (250MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3,73(s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  
3,81(s, 2H, ArCH<sub>2</sub>),  
3,95(s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  
7,20(d, 1H),  
7,32(d, 1H),  
7,90(dd, 1H),  
8,37(s, 1H),  
8,50(šir.s, 1H, NH);

elementární mikroanalýza:

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	63,2	5,3	5,7
nalezeno	63,0	5,3	5,6.

Příklad 5

Příprava (R)-4-/5-(N-/4,4,4-trifluor-2-methylbutyl/-karbamoyl)-1-methylindol-3-ylmethyl/3-methoxy-N-o-tolylsulfonylbenzamidu

Stupeň a

Methyl-4-(5-methoxykarbonyl-1-methylindol-3-ylmethyl)-3-methoxybenzoát

K míchanému roztoku produktu z příkladu 1d (50 g, 142 mmolů) a methyljodidu (87,5 ml, 1,42 molu) v tetrahydrofuranu (333 ml) se přidá koncentrovaný roztok louhu sodného (40 ml, 0,71 molu). Po 7,5 hodiny se přidá voda (200 ml) a organická vrstva se oddělí a promyje solankou (150 ml) a nakonec vodou (150 ml). Po odstranění 300 ml destilátu za sníženého tlaku se vyloučená sraženina izoluje filtrací a promyje hexanem (50 ml). Po vysušení béžově zbarveného pevného produktu za vakua při teplotě 40 °C se získá 48,0 g (91,3 %) methyl-4-(5-methoxykarbonyl-1-methylindol-3-ylmethyl)-3-methoxybenzoátu.

Teplota tání: 137-140 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

3,91 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>),  
3,98 (s, 6H, 2xCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  
4,22 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar'),  
7,34 (m, 2H),  
7,61 (m, 3H),  
7,90 (dd, 1H),  
8,33 (d, 1H).

#### Stupeň 2 b

Kyselina 4-(5-methoxykarbonyl-1-methylindol-3-ylmethyl)-3-methoxybenzoová

K roztoku produktu ze stupně a (33,50 g, 91,3 mmolů) v tetrahydrofuranu (335 ml) a methanolu (100 ml) se přidá voda (67 ml) a monohydrát hydroxidu lithného (4,025 g, 95,8 mmolů). Po asi dvacetihodinovém míchání reakční směsi při okolní teplotě se reakční směs zahřívá na teplotu zpětného toku, přičemž se jímá asi 250 ml destilátu. Zbylý roztok se ochladí na okolní teplotu, zředí vodou (210 ml) a toluenem (210 ml) a organická vrstva se oddělí a extrahuje vodou (40 ml). Sloučené vodné vrstvy se zpracují kyselinou octovou (po kapkách 4,18 ml, 73,0 mmolů) a míchají po dobu

asi 30 minut, načež se vyloučená sraženina izoluje filtrací. Po promytí vodou (2 x 67 ml) a methanolem (2 x 67 ml) se získá 28,07 g (84,1 %) kyseliny 4-(5-methoxykarbonyl-1-methylindol-3-ylmethyl)-3-methoxybenzoové ve formě bílého pevného produktu.

Teplota tání: 228-230 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

3,77, 3,83, 3,93

(každý s, 3H, OCH<sub>3</sub> plus NCH<sub>3</sub> plus CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

4,08 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar'),

7,17 (d, 1H),

7,23 (s, 1H),

7,49 (m, 3H),

7,77 (dd, 1H),

8,21 (d, 1H).

#### Stupeň c

4-(5-Methoxykarbonyl-1-methylindol-3-ylmethyl)-3-methoxybenzoylchlorid

Roztok thionylchloridu (2,42 ml, 33 mmolů) v dichlor-methanu (10 ml) se v průběhu 5 minut po kapkách přidá k suspenzi produktu ze stupně b (10,59 g, 30 mmolů) v dichlor-methanu (90 ml) obsahujícím N,N-dimethylformamid (0,2 ml) a získaná směs se zahřívá pod atmosférou dusíku na teplotu zpětného toku. Po dvou hodinách se rozpouštědlo odežene ze získaného žlutého roztoku destilací, přičemž se jímá přibližně 85 ml destilátu. Zbytek se zředí methyl-terc.butyl-etherem a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 15 °C, načež se vyloučená sraženina oddělí filtrací. Po promytí methyl-terc.butyletherem (2 x 20 ml) se získá 4-(5-methoxykarbonyl-1-methylindol-3-ylmethyl)-3-methoxybenzoylchlorid ve formě bělavého pevného produktu (10,10 g, 90,6 %).

Teplota tání: 147-149 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

3,76, 3,92, 3,97 (každý s, 3H, NCH<sub>3</sub> plus OCH<sub>3</sub> plus CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

4,16(s, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar'),  
6,87(s, 1H),  
7,20(d, 1H),  
7,29(d, 1H),  
7,54(d, 1H),  
7,66(dd, 1H),  
7,92(dd, 1H),  
8,32 (d, 1H).

Stupe2 d

4-(5-Methoxykarbonyl-1-methylindol-3-ylmethyl)-3-methoxy-N-(2-methylfenylsulfonyl)benzamid

Roztok 4-(dimethylamino)pyridinu (8,17 g, 66,9 mmolu) v dichlormethanu (20 ml) se v průběhu 15 minut přidá k míchané suspenzi produktu ze stupně c (9,94 g, 26,8 mmolu) a 2-methylbenzensulfonamidu (6,87 g, 40,1 mmolu) v dichlormethanu (30 ml). Po 45 minutách se roztok zahřívá na teplotu zpětného toku, přičemž se jímá 20 ml destilátu. Přidá se aceton a jímá se dalších 80 ml destilátu. Směs se potom nechá přes noc vychladnout, načež se míchá při teplotě 15 °C a pevný podíl se izoluje filtrací. Ten se potom rozmíchá s methanolem (3 x 30 ml), přičemž se získá 16,22 g (96,4 %) 4-(5-methoxykarbonyl-1-methylindol-3-ylmethyl)-3-methoxy-N-(2-methylfenylsulfonyl)benzamidu ve formě jeho 4-(dimethylamino)-pyridinové soli.

Teplota tání: 185-187 °C (při částečném tavení a opětovném ztuhnutí při teplotě 138-140 °C);

nukleární magnetickorezonanční spektrum (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

2,53(s, 3H, ArCH<sub>3</sub>),  
3,13 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  
3,76, 3,83, 3,86 (každý s, 3H, OCH<sub>3</sub>  
plus NCH<sub>3</sub> plus CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
4,02(s, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar'),  
6,92(d, 2H),  
7,02(d, 1H),  
7,11-7,32(m, 4H),  
7,39-7,53(m, 3H),

7,75(dd,1H),

7,88(d,1H),

8,20(m,3H).

### Stupeň e

4-(5-Karboxy-1-methylindol-3-ylmethyl)-3-methoxy-N-(2-methylfenylsulfonyl)benzamid

Směs produktu ze stupně d (15 g, 23,8 mmolu), koncentrovaného louhu sodného (6,75 ml, 119 mmolů), vody (85 ml) a tetrahydrofuranu (18 ml) se míchá po dobu tří hodin při teplotě 65 °C a nyní již homogenní roztok se ochladí na teplotu 50 až 55 °C a udržuje na této teplotě i při následném okyselení a extrakci. Přidá se koncentrovaná kyselina chlorovodíková k dosažení hodnoty pH 7 až 8, potom se přidá tetrahydrofuran (44 ml) a n-butylacetát (29 ml), načež se pH nastaví na hodnotu 1 až 2. Reakční směs se potom nechá usadit a spodní vrstva se oddělí (vodná frstva). Organická vrstva se promyje 5% roztokem solanky (2 x 20 ml). Tetrahydrofuran se odstraní destilací (při teplotě v plášti 95 °C se jímá asi 40 ml destilátu) a zbylá směs se ochladí na teplotu 15 až 20 °C, Produkt se izoluje filtrací, promyje butylacetátem (15 ml) a vysuší při teplotě 50 °C. Výtěžek 4-(5-karboxy-1-methylindol-3-ylmethyl)-3-methoxy-N-(2-methylfenylsulfonyl)benzamidů činí 11,08 g (94 %).

Teplota tání: 264-267 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

2,63(s,3H,ArCH<sub>3</sub>),

3,78(s,3H,NCH<sub>3</sub>),

3,95(s,3H,OCH<sub>3</sub>),

4,08 (s,2H,ArCH<sub>2</sub>Ar'),

7,18(d,1H),

7,22(s,1H),

7,38-7,65(m,6H),

7,79(d,1H),

8,06(d,1H),

8,20(s,1H).

Stupeň f

(R)-4-/5-(N-/4,4,4-trifluor-2-methylbutyl/karbamoyl)-1-methylindol-3-ylmethyl/-3-methoxy-N-o-tolylsulfonylbenzamid

Ke směsi 4-(5-karboxy-1-methylindol-3-ylmethyl)-3-methoxy-N-(2-methylfenylsulfonyl)benzamidu (103,5 g), 4-dimethylaminopyridinu (112,4 g) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridu (51,8 g) v tetrahydrofuranu (destilován v přítomnosti natriumbenzofenonketylu, 2,0 l), která byla míchána po dobu dvou hodin, se přidá (R)-2-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminhydrochlorid (42,6 g) a reakční směs se míchá přes noc (asi 18 hodin, neúplná reakce) a potom zahřívá po dobu dvou hodin na teplotu zpětného toku (úplná reakce). Ochlazená reakční směs se zředí octanem ethylnatým (2 l), promyje 1 N kyselinou chlorovodíkovou (dvakrát) a solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek (138,6 g) se sloučí s nečištěným produktem z obdobných zpracování (28,0 g) a přečistí mžikovou chromatografií, přičemž se jako eluční soustava použije směs methylenchloridu a octanu ethylnatého (postupně v objemových poměrech 1:0, 9:1 a 3:1), a získaný pevný produkt se dvakrát rozetře s etherem, přičemž se získá surový požadovaný produkt (135,2 g), který se rekrystalizuje z ethanolu (1,2 l) a acetonu (0,3 l) (zahřutím varem na objem asi 0,9 l a ochlazením) a vysuší za vakua, přičemž se získá požadovaná sloučenina (117,1 g, 65% výtěžek) ve formě bílé krystalické látky.

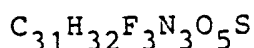
Teplota tání: 141,5-143,5 °C;

nukleární magneticorezonanční spektrum (300Mhz, DMSO-d<sub>6</sub>):

1,01(d, 3H, CH<sub>3</sub>),  
2,0-2,2(m, 2H, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
2,3-2,5(m, 1H, CHCH<sub>3</sub>),  
2,61(s, 3H, ArCH<sub>3</sub>),  
3,23(šir.t, 2H, CH<sub>2</sub>N),  
3,76(s, 3H, NCH<sub>3</sub>),  
3,92(s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  
4,07(s, ArCH<sub>2</sub>Ar'),  
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);

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	60,48	5,24	6,83
nalezeno	60,47	5,27	6,67.

Výchozí aminhydrochlorid se připraví následujícím způsobem:

Stupeň a

Kyselina 4,4,4-trifluormásečná

Roztok monohydrátu hydroxidu lithného (324 g) ve vodě (1,8 l) se přidá k míchanému roztoku ethyl-4,4,4-trifluorbutyrátu (436 g) v methanolu (2,0 l) a bezvodém tetrahydrofuranu (2,0 l) a získaná suspenze se míchá přes noc. Suspenze se potom částečně odpaří a zbytek se zředí vodou a promyje diethyletherem. Vodná vrstva se okyselí 6M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje diethyletherem. Sloučené extrakty se promyjí solankou a vysuší nad síranem hořečnatým a zfiltrují. Filtrát se odpaří a zbytek se destiluje (teplota varu 165 až 168 °C), přičemž se získá kyselina 4,4,4-trifluormásečná (347 g, 95 %).

Teplota tání 27-30 °C;

parciální nukleární magnetickorezonanční spektrum (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):

2,33-2,57(m,2H,CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
2,66(t,2H,CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H).

Stupeň b

4,4,4-trifluorbutyrylchlorid

Dimethylformamid (1,0 ml) a oxalylchlorid (239 ml)

se přidají k roztoku (0 °C) kyseliny 4,4,4-trifluormásečné (343 g) v bezvodém methylenchloridu (230 ml) a směs se udržuje při teplotě okolí přes noc. Methylenchlorid se potom odstraní destilací a zbytek se destiluje, přičemž se získá 4,4,4-trifluorbutyrylchlorid (328 g, 85 %).

Teplota varu: 103 až 106 °C;

parciální nukleární magnetickorezonanční spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

2,47-2,64(m, 2H, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
3,19(t, H, CH<sub>2</sub>COCl).

Stupeň c

(4R,5S)-4-Methyl-3-(4,4,4-trifluorbutyryl)-5-fenyl-2-oxazolidinon

Roztok n-butyllithia (2,0 molu) v hexanu se přidá k míchanému roztoku (4R,5S)-(+)-4-methyl-5-fenyl-2-oxazolidinonu (353 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (2500 ml) při teplotě -78 °C a pod inertní atmosférou. Roztok se míchá při teplotě -70 °C po dobu 15 minut, načež se k němu přidá 4,4,4-trifluorbutyrylchlorid (320 g) v průběhu 30 minut a při teplotě -60 °C a směs se udržuje přes noc při okolní teplotě. Směs se potom odpaří a zbytek se rozdělí mezi diethylether a vodu. Etherová vrstva se promyje 1 N kyselinou chlorovodíkovou a solankou (dvakrát), vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, přičemž se získá surový produkt (604 g, asi 100 %). Tento produkt se nechá protéci přes 3000 ml silikage-lu, přičemž se jako eluční soustava použije směs methylenchloridu a hexanů v objemovém poměru 1:1. Získá se pevný bílý produkt, který se rekrystalizuje ze směsi methylenchloridu a hexanů, přičemž se získá (4R,5S)-4-methyl-3-(4,4,4-trifluorbutyryl)-5-fenyl-2-oxazolidinon (519 g, 86 %).

Teplota tání: 93 až 95 °C;

parciální nukleární magnetickorezonanční spektrum (300 MHz CDCl<sub>3</sub>):

0,91(d, 3H, CH<sub>3</sub>),  
2,45-2,65(m, 2H, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
3,18-3,40(m, 2H, CH<sub>2</sub>CO),

4,78(m,1H,4-H oxazolidinonu),  
5,70(d,1H,5-H-oxazolidinonu),  
7,30-7,44(m,5H,Ar).

Stupeň d

(4R,5S)-4-Methyl-3-((2R)-2-methyl-4,4,4-trifluorbutyryl)-5-fenyl-2-oxazolidinon

K míchanému roztoku bis(trimethylsilylamidu) sodného (1,9 molu) v tetrahydrofuranu (1900 ml) ochlazenému na teplotu  $-40^{\circ}\text{C}$  se přidá roztok (4R,5S)-4-methyl-3-(4,4,4-trifluorbutyryl)-5-fenyl-2-oxazolidinonu (517 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (800 ml) pod inertní atmosférou. Směs se potom udržuje na teplotě  $-40^{\circ}\text{C}$  po dobu 30 minut, načež se zahřeje na  $-35^{\circ}\text{C}$  a při této teplotě se udržuje po dobu dalších 30 minut. K této směsi se přidá jodmethan (142 ml) v průběhu přibližně 15 minut, přičemž se vnitřní reakční teplota udržuje mezi  $-35$  a  $-30^{\circ}\text{C}$ . Směs se potom míchá ještě dvě hodiny při teplotě  $-30^{\circ}\text{C}$  a chladná reakční směs se nalije do chladného roztoku chloridu amonného (700 g ve 2 l vody). Směs se potom zředí diethyletherem (1 litr) a vrstvy se rozdělí. Organická vrstva se promyje (25% hm./obj.-vodným roztokem hydrogensíranu sodného, solankou). Vodné podíly se extrahují směsí methylenchloridu a diethyletheru (1:1). Sloučené organické vrstvy se vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, přičemž se získá surový produkt (595 g) ve formě načervenalého oleje. Filtrací přes silikagel (3000 ml) za použití gradientu 1-5% octanu ethylnatého v hexanech a odpařením se získá bílá pevná látka, která je směsí jmenovaného produktu, diastereomerního methylovaného vedlejšího produktu a nemethylované výchozí látky. Krystalizací ze směsi diethyletheru a hexanů se získá (4R,5S)-4-methyl-3-((2R)-2-methyl-4,4,4-trifluorbutyryl)-5-fenyl-2-oxazolidinon (370 g, 68 %) ve formě bílé pevné látky. Analýza vysokotlakou chromatografií (Zorbax-silikagel, 4,6 mm x 25 cm, 1:9 octan ethylnatý/hexany, průtok 1,5 ml/min, UV-detektor při vlnové délce 254 nm) prokázala, že vzorek má čistotu asi

99 % (retenční objem = 2,6) Druhou krystalizací uvedeného bílého pevného produktu ze směsi diethyletheru a hexanů se získá analytický vzorek (4R,5S)-4-methyl-3-((2R)-2-methyl-4,4,4-trifluorbutyryl)-5-fenyl-2-oxazolidinonu (300 g, 55 %) ve formě průsvitných bezbarvých jehliček.

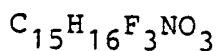
Teplota tání: 74,5-75 °C;

parciální nukleární magnetickorezonanční spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

0,89(d, 3H, 4-CH<sub>3</sub> oxazolidinonu),  
1,33(d, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)CO),  
2,10-2,31(m, 1H, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
2,74-2,79(m, 1H, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
4,03-4,17(m, 1H, CHCO),  
4,79(m, 1H, 4-H oxazolidinonu),  
5,71(d, 1H, 5-H oxazolidinonu),  
7,26-7,44(m, 5H, fenyl).

Analýza vysokotlakou chromatografií prokázala 99,9% čistotu.

Elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	57,14	5,11	4,44
nalezeno	57,17	5,16	4,59.

Stupeň e

(R)-2-Methyl-4,4,4-trifluor-1-butanol

Lithiumaluminiumhydrid (10,26 g) se přidá k míchanému roztoku (4R,5S)-4-methyl-3-((2R)-2-methyl-4,4,4-trifluorbutyryl)-5-fenyl-2-oxazolidinonu (28 g) v bezvodém diethyletheru (200 ml) při teplotě -20 °C pod inertní atmosférou, načež se směs ohřeje na teplotu 0 °C. Po dvou hodinách při teplotě 0 °C se přidá voda (10,27 ml), 10% (hm./obj.) roztok hydroxidu sodného (10,27 ml) a voda (31 ml) a směs se míchá po dobu 20 minut. Soli se odfiltrují a promyjí čerstvě destilovaným diethyletherem. Diethyletherový roztok se vysuší nad uhličitanem draselným a zředí pentanem. To má

za následek vyloučení regenerovaného (4R,5S)-(+)-4-methyl-5-fenyl-2-oxazolidinonu, který se izoluje filtrací. Zahuštěním filtrátu destilací se získá několik frakcí. První frakce (teplota lázně kolem 60 °C) jsou tvořeny pentanem a diethyletherem; druhý sled frakcí (teplota lázně 60 až 100 °C) je tvořen 12 g oleje, který je tvořen směsí (40:60) (R)-2-methyl-4,4,4-trifluor-1-butanolu (počítáno jako 4,8 g alkoholu) a diethyletheru (stanoveno nukleární magnetickorezonanční spektroskopii). Zahříváním zbylého dehtovitého podílu (teplota lázně 85 °C) za vakua (13,330 Pa) se získá dalších 7,2 g (R)-2-methyl-4,4,4-trifluor-1-butanolu (celkový výtěžek 12,0 g, 94 %).

Parciální nukleární magnetickorezonanční spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$ ):

1,06(d, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  
1,41(šir.t, 1H, OH),  
1,86-2,07(m, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)$  plus jeden  $\text{CF}_3\text{CH}_2$ ),  
2,31-2,42(m, 1H, jeden  $\text{CF}_3\text{CH}_2$ ),  
3,49(dd, 1H, jeden  $\text{CH}_2\text{OH}$ ),  
3,58(dd, 1H, jeden  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).

Stupeň f

(R)-2-(2-Methyl-4,4,4-trifluorbutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Diethylazodikarboxylát (15,4 ml) se přidá při teplotě 0 °C k míchané suspenzi (R)-2-methyl-4,4,4-trifluor-1-butanolu (asi 12,0 g), ftalimidu (13,4 g) a trifenyfosfinu (23,7 g) v diethyletheru (asi 6,5 g, viz výše) a bezvodém tetrahydrofuranu (110 ml), načež se získaná směs udržuje přes noc při okolní teplotě a potom se ještě míchá po dobu 8 hodin. Směs se potom odpaří, ke zbytku se přidá methylenchlorid a získaná suspenze se zfiltruje. Filtrát se přečistí mžikovou chromatografií, při které se jako eluční soustava použije směs methylenchloridu a hexanů v objemovém poměru 1:1, přičemž se získá (R)-2-(2-methyl-4,4,4-tri-

fluorbutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (17,1 g, 75 %) ve formě bílého pevného produktu.

Teplota tání: 45 až 47 °C;

parciální nukleární magnetickorezonanční spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

1,08(d, 3H, CH<sub>3</sub>),  
1,94-2,07(m, 1H, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
2,14-2,31(m, 1H, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
2,36-2,50(m, 1H, CHCH<sub>3</sub>),  
3,58(dd, 1H, CH<sub>2</sub>N),  
3,64(dd, 1H, CH<sub>2</sub>N).

Stupeň g

(R)-2-Methyl-4,4,4-trifluorbutylaminhydrochlorid

Hydrazinmonohydrát (3,1 ml) se přidá k míchanému roztoku (R)-2-(2-methyl-4,4,4-trifluorbutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (17,1 g) v bezvodém ethanolu (85 ml) a směs se zahřeje na teplotu zpětného toku. Po tříhodinovém zahřívání na teplotu zpětného toku se roztok ochladí; přidá se ethanol (40 ml) a roztok se okyselí na pH 1 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové, načež se zfiltruje. Filtrát se odpaří a zbytek se přečistí sublimací (teplota lázně 170 °C při 6,6 Pa), přičemž se získá (R)-2-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminhydrochlorid ve formě bílého pevného produktu (9,89 g, 88 %).

Teplota tání: 187 až 191 °C;

parciální nukleární magnetickorezonanční spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O):

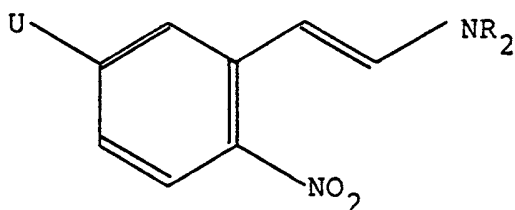
1,05(d, 3H, CH<sub>3</sub>),  
2,06-2,36(m, 2H, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
2,36-2,54(m, 1H, CHCH<sub>3</sub>),  
2,73(dd, 1H, CH<sub>2</sub>N),  
2,87(dd, 1H, CH<sub>2</sub>N),  
8,20(šir.s, 2H, NH<sub>2</sub>).

Příklad 6

Roztok produktu z příkladu 1b (26,0 g, 100 mmolu) a methyl-4-brommethyl-3-methoxybenzoát (26,7 g, 103 mmolů) v acetonitrilu (66 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 3,3 hodiny, načež se rozpouštědla odstraní za sníženého tlaku a získaný temně hnědý gumovitý produkt se přechovává pod atmosférou dusíku po dobu 18 hodin. Zbytek se rozpustí v kyselině octové (284 ml) a k získanému roztoku se přidá železný prášek (16,6 g, 300 mmolů). Směs se potom zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 2,5 hodiny, načež se ochladí na okolní teplotu a udržuje při této teplotě po dobu 0,5 hodiny. Směs se potom zfiltruje a zbytek se promyje kyselinou octovou (2 x 20 ml). Přidá se voda (240 ml) ke sloučeným promývacím podílům (v průběhu 20 minut) a směs se potom nechá stát při okolní teplotě po dobu 66 hodin. Ztuhlý sediment se rozmělní a rozmíchá a zfiltruje. Pevný podíl se rekrystalizuje z methanolu, přičemž se získá 4-(5-methoxykarbonyl-indol-3-ylmethyl)-3-methoxybenzoát ve formě bílé pevné látky.

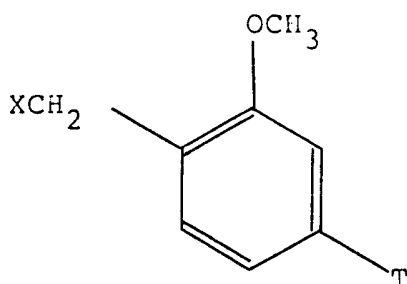
## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy 3-alkylovaného indolu, v y z n a -  
č e n ý t í m , že zahrnuje
  - a) reakci N-(2-nitrostyryl)enaminu s alkylačním činid-  
lem za vzniku iminové soli,
  - b) případnou reakci iminové soli s vodou za vzniku (2-  
nitrofenyl)acetaldehydu a
  - c) reakci iminové soli nebo (2-nitrofenyl)acetaldehy-  
du s redukčním činidlem, schopným selektivně reduko-  
vat nitro-skupinu za vzniku požadovaného 3-alkylova-  
ného indolu.
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že  
iminová sůl se uvede v reakci s vodou za vzniku (2-nitro-  
fenyl)acetaldehydu.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č e n ý  
t í m , že N-(2-nitrostyryl)enaminem je 2-nitro-beta-(di(1-4C)-  
alkylamino)styren, 2-nitro-beta-(1-pyrrolidinyl)styren, 2-  
nitro-beta-(1-pipridinyl)styren nebo 2-nitro-beta-(4-morfo-  
linyl)styren.
4. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, v y z n a -  
č e n ý t í m , že N-(2-nitrostyryl)enaminem je sloučení-  
na obecného vzorce IV



(IV)

a alkylačním činidlem je sloučenina obecného vzorce V



(V)

přičemž R nezávisle znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo oba R společně znamenají 4- nebo 5-členný alkylenový nebo heteroalkylenový řetězec, X znamená odstranitelný atom nebo skupinu, T znamená COOR<sup>h</sup>, U znamená COOR<sup>j</sup> a R<sup>h</sup> a R<sup>j</sup> každý nezávisle znamená vhodně odstranitelnou ochrannou skupinu karboxylové funkce.

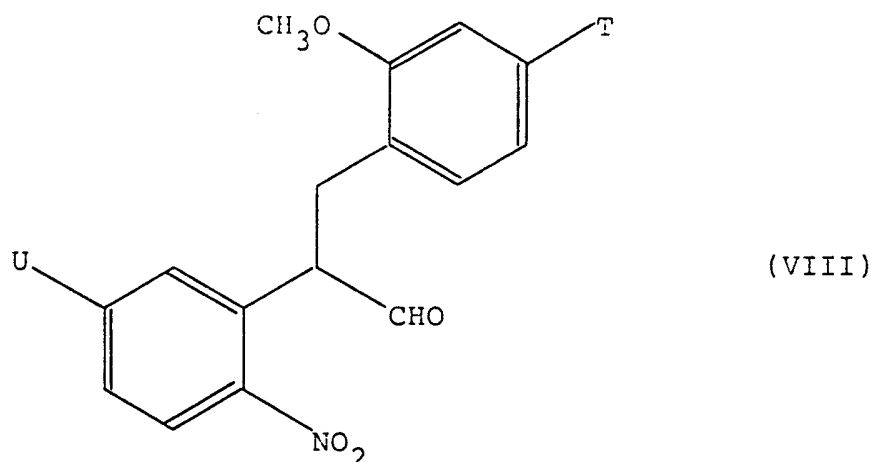
5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, v y z n a -  
č e n ý t í m, že redukčním činidlem je železo v přítomnosti kyseliny, chlorid cínatý, chlorid titanitý, dithioničitan sodný, hydrazin s Raneyovým niklem nebo vodík v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru na bázi přechodového kovu.

6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č e n ý t í m, že redukčním činidlem je železo v přítomnosti kyseliny octové.

7. Způsob podle některého z nároku 1 až 6, v y z n a -  
č e n ý t í m, že alkylace se provádí při teplotě v rozmezí od 0 do 120 °C a redukce se provádí při teplotě v rozmezí od 0 do 120 °C.

8. Způsob podle některého z nároků 1 až 7, v y z n a -  
č e n ý t í m, že se iminová sůl uvede v reakci s vodou při teplotě z rozmezí od 0 do 100 °C.

9. (2-nitrofenyl)acetaldehyd obecného vzorce VIII



ve kterém T znamená  $\text{COOR}^h$ , U znamená  $\text{COOR}^j$  a  $\text{R}^h$  a  $\text{R}^j$  každý nezávisle znamená vhodně odstranitelnou ochrannou skupinu karboxylové funkce, zvolenou ze skupiny zahrnující fenylovou skupinu, benzylovou skupinu a alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, případně nesoucí acetoxy-substituent, alkoxylový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkylothio-substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

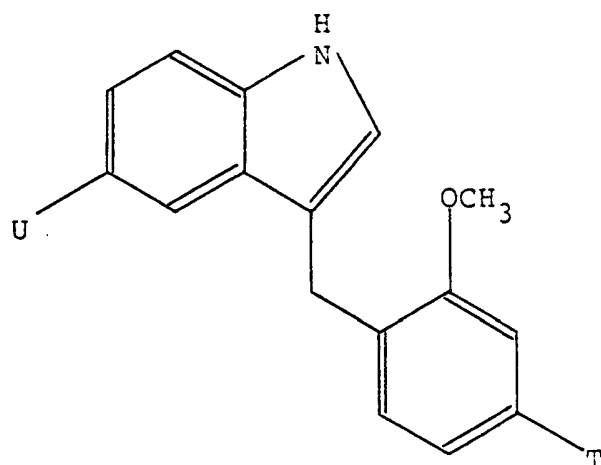
10. Použití (2-nitrofenyl)acetaldehydu podle nároku 9 při přípravě 4-/5-(N-/4,4,4-trifluor-2-methylbutyl/karbamoyl)-1-methylindol-3-ylmethyl/-3-methoxy-N-o-tolylsulfonylbenzamidů.

11. Způsob přípravy 4-/5-(N-/4,4,4-trifluor-2-methylbutyl/karbamoyl)-1-methylindol-3-ylmethyl/-3-methoxy-N-o-tolylsulfonylbenzamidů, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje

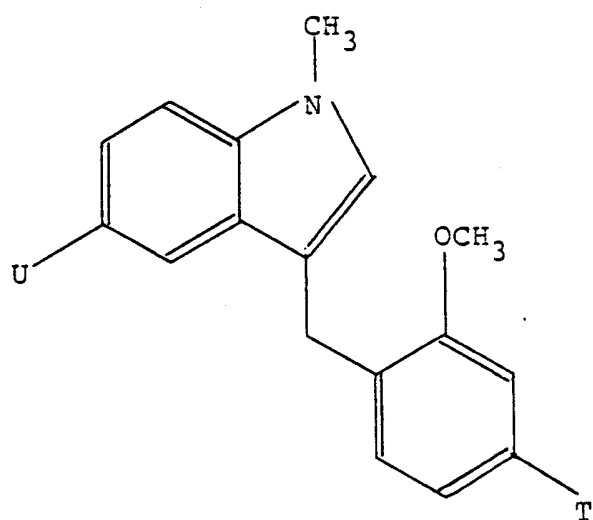
a) reakci sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce IV, přičemž každý R nezávisle znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo společně znamená 4- nebo 5-členný alkylenový nebo heteroalkylenový řetězec, X znamená odstranitelný atom nebo skupinu, T znamená  $\text{COOR}^h$ , U znamená  $\text{COOR}^j$  a  $\text{R}^h$  a  $\text{R}^j$  každý nezávisle znamená vhodně odstranitelnou ochrannou skupinu karboxylové funkce, za vzniku iminové soli,

b) reakci iminové soli s vodou za vzniku (2-nitrofenyl)-acetaldehydu obecného vzorce VIII,

c) reakci (2-nitrofenyl)acetaldehydu obecného vzorce VIII s redukčním činidlem, schopným selektivně redukovat nitroskupinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



d) methylaci sloučeniny obecného vzorce VI za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII



e) převedení skupiny T na 2-methylbensulfonamidokarbonylovou skupinu odstraněním ochranné skupiny  $R^h$  a uvedením v reakci získané karboxylové kyseliny nebo jejího reaktivního derivátu s 2-methylbensulfonamidem nebo jeho solí a

f) převedení skupiny U na 2-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminokarbonylovou skupinu odstraněním ochranné skupiny R<sup>J</sup> a uvedením v reakci získané karboxylové kyseliny nebo jejího reaktivního derivátu s 2-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminem nebo jeho adiční solí s kyselinou.

Zastupuje :

Anotace

Název vynálezu: Způsob přípravy 3-alkylovaného indolu

Vynález se týká způsobu přípravy 3-alkylovaného indolu, jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje a) reakci N-(2-nitrostyryl)enaminu s alkylačním činidlem za vzniku iminové soli, b) případnou reakci iminové soli s vodou za vzniku (2-nitrofenyl)acetaldehydu a c) reakci iminové soli nebo (2-nitrofenyl)acetaldehydu s redukčním činidlem schopným selektivně redukovat nitro-skupinu za vzniku požadovaného 3-alkylovaného indolu.

8000