ČESKÁ REPUBLIKA

(19)

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 17.09.93

(32) 23.11.92

(31) 92/979983

(33) US

(40) 15.05.96

(21) 1316-95

(13) A3

6(51)

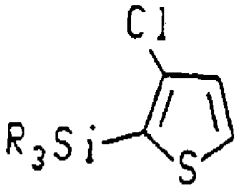
C 07 F 7/08
C 07 D 333/40
C 07 D 409/06

(71) PFIZER INC., New York, NY, US;

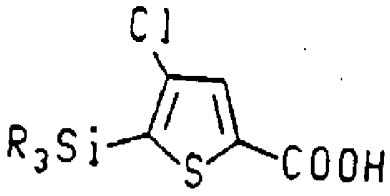
(72) Burgess Laurence E., Gales Ferry, CT, US;
Schulte Gay R., Stonington, ST, US;

(54) Způsob výroby 4-chlor-2-thiofenkarboxylové kyseliny, meziprodukty pro tuto výrobu a způsoby výroby 5-fluor-6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu

(57) 4-chlor-2-thiofenkarboxylová kyselina se vyrábí tak, že se vyrobí sloučenina obecného vzorce Ia, kde každý ze symbolů R nezávisle představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupinu nebo fenylskupinu, tato sloučenina se převede na sloučeninu obecného vzorce IVa a z ní se odstraní silylová skupina R_3Si. 4-chlor-2-thiofenkarboxylová kyselina je užitečná jako meziprodukt pro výrobu léčiv.



(Ia)



(IVa)

1316-95

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
Došlo 22. V 95
Čj. 0772

01-699-95-Ho

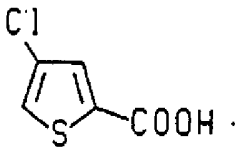
Způsob výroby 4-chlor-2-thiofenkarboxylové kyseliny, meziprodukty pro tuto výrobu a způsoby výroby 5-fluor-6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu

Oblast techniky

Vynález se týká regioselektivního způsobu výroby 4-chlor-2-thiofenkarboxylové kyseliny, meziproduktů pro tuto výrobu a způsobů výroby 5-fluor-6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu.

Dosavadní stav techniky

4-chlor-2-thiofenkarboxylová kyselina vzorce VI



(VI)

je důležitým meziproduktem při syntéze farmaceutických sloučenin, jako je například 5-fluor-6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid, který je popsán v příkladu 72 US patentu č. 5 047 554 (Ehrgott et al.).

Syntéza 4-chlor-2-thiofenkarboxylové kyseliny (která je dále označována zkratkou CTCA) je popsána v J. Iriarte et al., J. Heterocyclic Chem. 13, 393 (1976). V této publikaci se uvádí, že CTCA byla získána v kvantitativním výtěžku v surové formě oxidací odpovídajícího 2-aldehydu oxidem stříbrným. Surová kyselina má údajně teplotu tání 124 až 126°C. Dále se v této publikaci uvádí, že po opakované krystalizaci z methanolu a dichlormethanu má získaný produkt

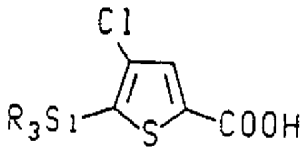
teplotu tání 131 až 132°C. Ve stejné publikaci Iriarte et al. také uvádějí, že CTCA o teplotě tání 125 až 126°C byla získána zmýdelněním ethyl-4-chlorthiofen-2-karboxylátu v methanolickém hydroxidu draselném, přičemž výchozí karboxylát byl získán přímou chlorací ethylthiofen-2-karboxylátu za přítomnosti chloridu hlinitého.

Lemaire et al. popisují v J. Electroanal. Chem., 281, 293 (1990) mimo jiné výrobu 3-chlor-2-trimethylsilylthiofenu způsobem, při němž se používá Grignardova činidla. Vzniklého produktu se používá při elektropolymeraci pro výrobu poly(3-chlorthiofenu). V této publikaci nejsou uvedeny žádné údaje vztahující se k CTCA ani ke způsobu její syntézy.

Podstata vynálezu

Nyní se v souvislosti s vynálezem zjistilo, že je možno CTCA vyrobit teplotně závislým regioselektivním postupem, při němž jsou potenciálně reaktivní místa blokována a tím se zabraňuje jejich příspěvku pro vznik vedlejších produktů.

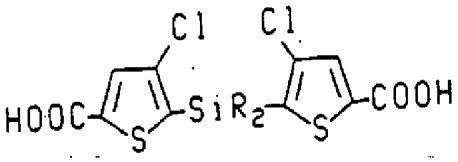
Předmětem vynálezu je v nejširším pojetí způsob výroby 4-chlor-2-thiofenkarboxylové kyseliny, jehož podstata spočívá v tom, že se ze sloučeniny obecného vzorce IVa



(IVa)

kde každý ze symbolů R nezávisle představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupinu nebo fenylskupinu, odštěpí silylová skupina vzorce SiR_3.

Při variantním postupu se 4-chlor-2-thiofenkarboxylová kyselina vyrábí odštěpením silylové skupiny SiR_2 ze sloučeniny obecného vzorce IVb

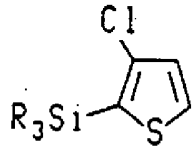


(IVb)

kde R má výše uvedený význam.

Podrobněji lze způsob výroby 4-chlor-2-thiofenkarboxylové kyseliny charakterizovat tak, že se

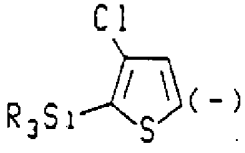
1) na 3-chlorthiofen působí při teplotě nižší než asi -50°C bází a potom silylovou sloučeninou obecného vzorce R_3SiX, kde X představuje odstupující skupinu a každý ze symbolů R nezávisle představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupinu nebo fenylskupinu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ia



(Ia)

potom se

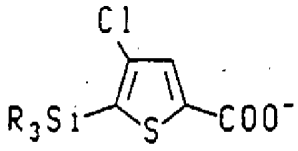
2) na produkt ze stupně 1) působí při teplotě nižší než asi -50°C bází postačující pro deprotonaci v poloze 5 chlorthiofenového kruhu za vzniku aniontu obecného vzorce IIa



(IIa)

potom se

3) na produkt ze stupně 2) působí při teplotě nižší než -50°C oxidem uhličitým za vzniku monokarboxylátu obecného vzorce IIIa



(IIIa)

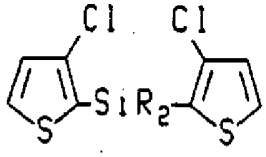
potom se

4) produkt ze stupně 3 převede na odpovídající kyselinu obecného vzorce IVa a nakonec se

5) odstraní silylová skupina vzorce SiR_3.

Při variantě postupu bezprostředně uvedeného výše se 4-chlor-2-thiofenkarboxylová kyselina vyrábí tak, že se

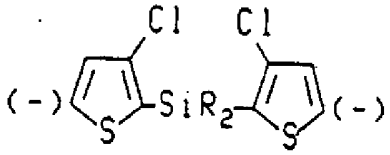
1) na 3-chlorthiofen působí při teplotě nižší než asi -50°C bází a potom silylovou sloučeninou obecného vzorce R_2SiX_2, kde X a R mají výše uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ib



(Ib)

potom se

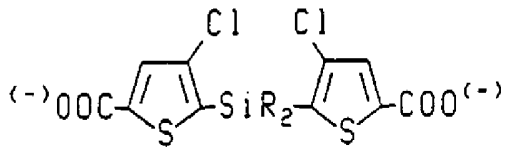
2) na produkt ze stupně 1) působí při teplotě nižší než asi -50°C bází postačující pro deprotonaci v poloze 5 a 5' dvou thiofenových kruhů za vzniku dianiontu obecného vzorce IIb



(IIb)

potom se

3) na produkt ze stupně 2) působí při teplotě nižší než -50°C oxidem uhličitým za vzniku dikarboxylátu obecného vzorce IIIb



(IIIb)

potom se

4) produkt ze stupně 3 převede na odpovídající dikarboxylovou kyselinu obecného vzorce IVb a nakonec se

5) odstraní silylová skupina vzorce SiR_2.

Jako odstupující skupiny ve významu symbolu X je možno uvést halogenové skupiny, jako je chlor, brom a jod, trifluormethansulfonátovou skupinu, trifluoracetátovou skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu, 1,2,4-triazolovou skupinu a imidazolovou skupinu. Užitečné jsou však i jiné skupiny známé v tomto oboru. Chloru a trifluormethansulfonátové skupině se dává přednost s ohledem na širokou možnost využití obchodních produktů.

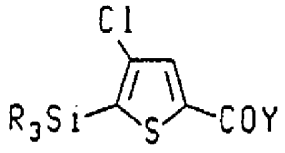
Jako konkrétní významy skupiny R, pokud tato skupina představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, je možno uvést methylskupinu, ethylskupinu, n-propylskupinu, isopropylskupinu, n-butylskupinu, isobutylskupinu, terc.-butylskupinu a n-hexylskupinu.

CTCA vyrobená výše uvedeným postupem je pokládána za v podstatě čistou látku. Její teplota tání je 138°C, což ukazuje, že dosažená čistota je podstatně vyšší než u produktů podle dosavadního stavu techniky, které mají teplotu tání pouze 131 až 132°C i po opakovaném překrystalování.

Do rozsahu vynálezu spadají také variantní způsoby výroby 5-fluor-6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu vzorce VIII (viz schema I uvedené dále), při nichž se nechává za přítomnosti báze reagovat 5-fluor-6-chlor-2-oxindol-1-karboxamid vzorce VII (viz schema I) s aktivovanou formou, například chloridem kyseliny, acylimidazolem nebo methylesterem, 4-chlor-2-thiofenkarboxylové kyseliny vyrobené kterýmkoliv z výše uvedených postupů. Při této reakci se přednostně používá buď aktivovaného acylimidazolu vyrobeného reakcí CTCA s karbonyldimidazolem nebo chloridu kyseliny vyrobeného reakcí CTCA s thionylchloridem. Oba tyto přednostní aktivované deriváty je možno vyrobit konvenčním způsobem.

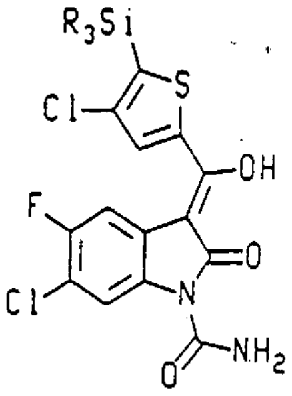
Další způsob výroby 5-fluor-6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu se provádí tak, že se

1) 5-fluor-6-chlor-2-oxindol-1-karboxamid nechá reagovat za přítomnosti báze s aktivovanou monokarboxylovou kyselinou obecného vzorce IVc



(IVc)

kde Y představuje chlor, imidazol-1-ylskupinu nebo methylskupinu, přičemž vznikne 5-fluor-6-chlor-3-(4-chlor-3-trisubstituovaný silyl-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid obecného vzorce Va



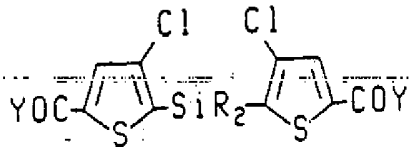
(Va)

a potom se

2) z produktu ze stupně 1 odstraní silylová skupina SiR_3.

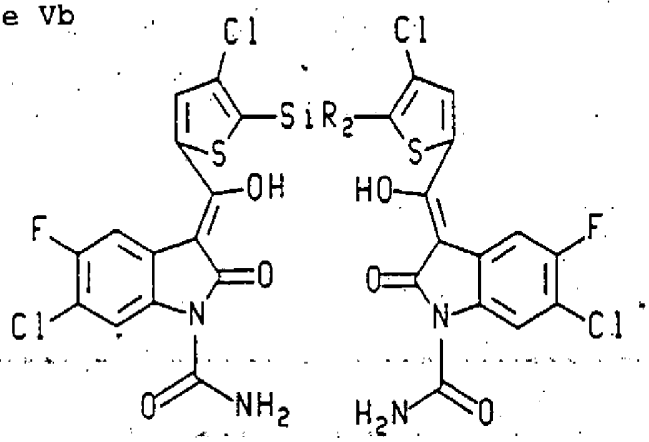
Při variantě postupu bezprostředně uvedeného výše se postupuje tak, že se

1) 5-fluor-6-chlor-2-oxindol-1-karboxamid nechá za přítomnosti báze reagovat s aktivovanou karboxylovou kyselinou obecného vzorce IVd



(IVd)

kde X má výše uvedený význam, přičemž vznikne sloučenina obecného vzorce Vb



(Vb)

a potom se

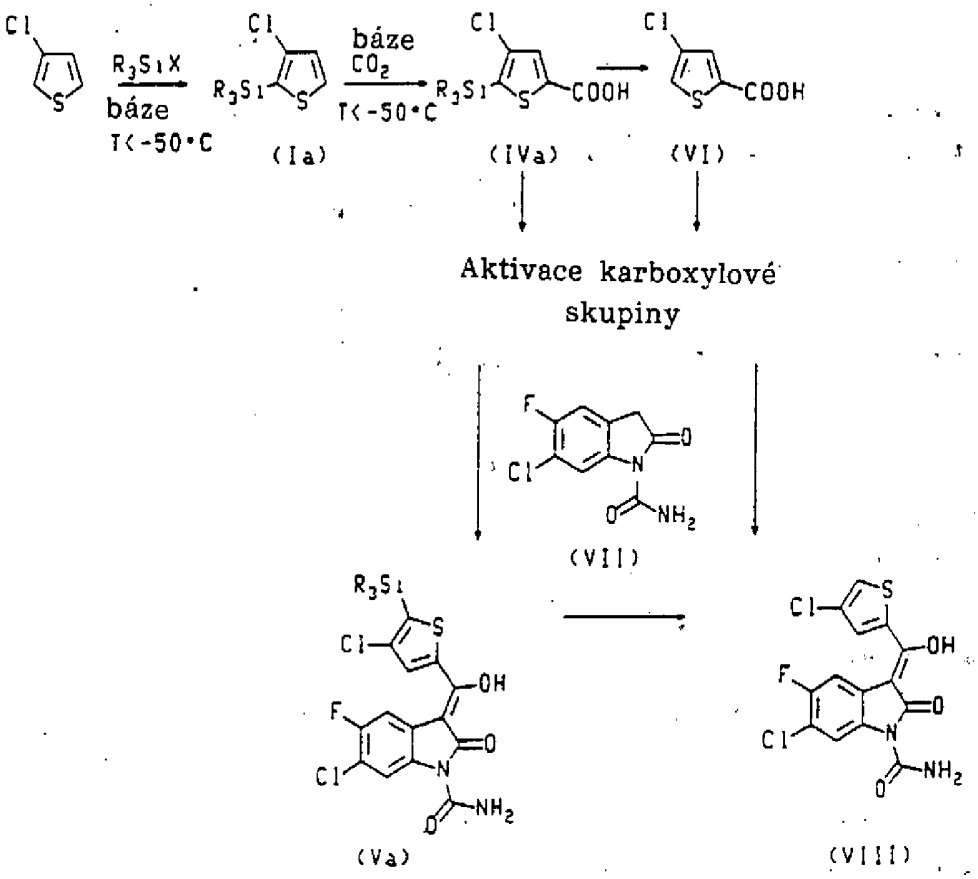
2) z produktu ze stupně 1 odštěpí silylová skupina SiR_2.

Sloučeniny obecného vzorce IVa a IVb jsou pokládány za nové, a proto jsou rovněž součástí tohoto vynálezu.

Chemii, která se uplatňuje při způsobech podle vynálezu, je možno za použití sloučeniny R_3SiX, jakožto

příkladu, ilustrovat následujícím souhrnným reakčním schematem I.

Schema I



Odborníkům v tomto oboru je zřejmé, že když se při postupech znázorněných ve schematu I použije silylové sloučeniny R_2SiX_2 místo silylové sloučeniny R_3SiX, dojde k nahrazení monoderivátu obecného vzorce Ia dimerním 3-chlorthiofenem obecného vzorce Ib, k nahrazení monokarboxylové kyselniny obecného vzorce IVa dikarboxylovou kyselinou obecného vzorce IVb, jakož i k nahrazení monoderivátu obecného vzorce Va bis-derivátem obecného vzorce Vb.

Následuje podrobnější popis tohoto vynálezu.

Předem je třeba uvést, že všechny dále uvedené reakce by se měly provádět pod inertní atmosférou, přičemž

argonu nebo dusíku se dává přednost. Pro účelnost jsou v následujícím popisu silylové blokační skupiny R_3Si- (a -R_2Si-) označovány jednoduše jako "blokační skupiny" a silylové sloučeniny obecného vzorce R_3SiX a (R_2SiX_2) označovány jednoduše jako "blokační činidla". Pokud se někde uvádí, že je třeba pracovat při teplotě nižší než asi -50°C a přednostně nižší než -70°C, dává se přednost práci při teplotě -78°C, poněvadž této teplota se snadno dosahuje za použití lázně ze suchého ledu acetonu. Dostupné jsou i nižší teploty, například teplota -94°C, které lze dosáhnout chlazením hexanovou lázní s kapalným dusíkem. Přitom se však nedosáhne žádných podstatných výhod.

3-chlorthiofen blokovaný v poloze 2 je možno vyrobit tak, že se nejprve 3-chlorthiofen nechá reagovat s ekvivalentním množstvím silné báze, jako je alkyllithium, při teplotě nižší než -50°C, přednostně nižší než -70°C, aby byla deprotonace regioselektivní a přednostně probíhala v poloze 2. Jako bázi se dává přednost n-butyllithiu, poněvadž je snadno obchodně odstupné. 3-chlorthiofen a báze se rozpustí v inertních rozpouštědlech, jako je tetrahydrofuran (pro 3-chlorthiofen) a hexan (pro bázi). Pod označením "inertní" se rozumí, že nedochází k interferenci za použitých reakčních podmínek. Reakční směs se míchá po určitou dobu, která může ležet v rozmezí od 0,5 hodiny do několika hodin. V tomto okamžiku se může přidat blokovací činidlo v ekvivalentním množství nebo v mírném nadbytku (až do 10 %). Po reakční době ležící v rozmezí od několika minut do několika hodin se reakční směs zahřeje přibližně na teplotu místnosti nebo na teplotu nižší a rozloží přídavkem vody a/nebo roztoku chloridu sodného. Blokovaný produkt se potom může obvyklým způsobem extrahovat do vhodného organického rozpouštědla, jako je ethylacetát, vzniklý extrakt se může vysušit a sloučenina se může izolovat obvyklým odpařením rozpouštědla.

2-blokovaný 3-chlorthiofen se potom může nechat reagovat ve vhodném suchém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, s bází (které se používá v ekvivaletním množství nebo v mírném nadbytku) při teplotě nižší než -50°C, přednostně nižší než -70°C, aby došlo k selektivní deprotonaci na zbývajícím neblokovaném atomu uhlíku, který sousedí s thiofenovým atomem síry. Teplota se udržuje na hodnotě nižší než -50°C a do reakční směsi se začně uvádět plynný oxid uhličitý. Deprotonovaný meziprodukt přitom zachycuje oxid uhličitý, přičemž vzniká 4-chlor-5-blokovaný 2-thiofenkarboxylát obecného vzorce IIIa nebo IIIb. Odborníkům v tomto oboru je zřejmé, že je žádoucí používat takové báze, která nemá lepší nukleofilní vlastnosti než blokovací činidlo a která proto nebude napadat a vytěsňovat blokovací skupinu již připojenou k thiofenovému kruhu. Jako vhodné báze pro tento stupeň je možno uvést lithiumdialkylamidy, které lze účelně vyrábět in situ reakcí alkyllithné sloučeniny s dialkylaminem. Tak například se může na n-butyllithium působit při teplotě asi 0°C v tetrahydrofuranu ekvivalentním množstvím dialkylaminu, jako je diisopropylamin a terpve poté, co v reakční směsi vznikne lithiumdiisopropylamid, se k ní přidá 2-blokovaný 3-chlorthiofen vyrobený v předcházejícím stupni. Potom se může teplota účelně snížit na hodnotu nižší než -50°C a do reakční směsi se může začít uvádět oxid uhličitý. Karboxylát se převede na kyselinu rozložením reakční směsi vodnou kyselinou, například vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Organická vrstva se potom může oddělit a vodná vrstva extrahovat (například za použití ethylacetátu), načež následuje izolace kyseliny.

V tomto stadiu reakčního postupu se může blokovací skupina odstranit tak, že se na produkt působí fluoridem, za vzniku 4-chlor-2-thiofenkarboxylové kyseliny. Vzniklá kyselina se může aktivovat a nechat reagovat s 5-fluor-6-chlor-2-oxindol-1-karboxamidem (který je dále označován též

názvem "karboxamidový prekursor"), za vzniku léčivového produktu, 5-fluor-6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu.

Alternativně se blokovací skupina nemusí odstraňovat a blokovaná kyselina se může aktivovat a nechat přímo reagovat s karboxamidovým prekursorem, za vzniku odpovídajícím způsobem blokovaného léčivového produktu vzorce Va nebo Vb.

V každém případě se, jak to bylo uvedeno výše, blokovací skupina může odstraňovat působením fluoridového aniontu, přičemž výsledný léčivový produkt se izoluje po rozložení reakční směsi vodnou kyselinou, například vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Volba konkrétního zdroje fluoridového iontu není příliš důležitá a může se použít poměrně široké palety reakčních činidel obsahujících fluoridové ionty, jako fluoridů alkalických kovů (například fluoridu sodného, fluoridu draselného, fluoridu lithného a fluoridu cesného), fluoridů kovů alkalických zemin (například fluoridu hořečnatého a fluoridu vápenatého), fluorovodíku, a to jak volného (HF), tak vázaného (například ve formě pyridiniumhydrofluoridu) a tetra(nižší alkyl)amoniumfluoridů. Přednost se dává tetra(nižší alkyl)amoniumfluoridům a zejména tetra-n-butylamoniumfluoridu, poněvadž je snadno obchodně dostupný. Pro usnadnění reakce se může používat fluoridu v nadbytku, například v množství asi 2 až 3 ekvivalentů.

Způsoby využití 5-fluor-6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu jsou uvedeny v US patentu č. 5 047 554 (Ehrgott).

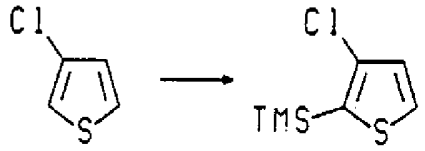
Různé aspekty tohoto vynálezu jsou blíže objasněny v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají

výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují. Data NMR uvedená v příkladech byla naměřena na zařízeních Brooker AM 250 a Brooker AM 300. Frekvence použité pro měření ^{1}H NMR spekter (spekter protonové magnetické resonance) byly 250 MHz nebo 300 MHz. Spektra ^{13}C NMR byla naměřena při frekvenci 62,5 MHz nebo 75 MHz.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

2-trimethylsilyl-3-chlorthiofen

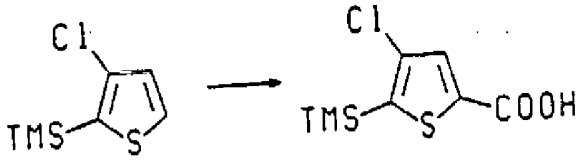


K roztoku 3-chlorthiofenu (5,0 g, 42,16 mmol) v 50 ml tetrahydrofuranu se za míchání při -72°C (chlazení lázni z acetonu a suchého ledu) přidá v průběhu 15 minut 16,8 ml 2,5M hexanového roztoku n-butyllithia. V průběhu přidávání se reakční směs udržuje při teplotě -70°C. Krátce po dokončení přídavku n-butyllithia se vytvoří bílá sraženina. Směs se 40 minut míchá při teplotě nižší než -70°C a potom se k ní pomalu, v průběhu 5 minut, přidá 5,88 ml chlortrimethylsilanu. Po přidání silanu se roztok přechodně vyčeří, ale pak se znovu zakalí vytvořeným chloridem lithným, který vznikne jako vedlejší produkt. Po 10 minutách se reakční roztok zahřeje na 0°C a při této teplotě se reakční směs rozloží přídavkem nejprve 5 ml vody a potom 25 ml roztoku chloridu sodného. Vodný roztok se extrahuje ethylacetátem (2 x 30 ml). Organický extrakt se vysuší síranem sodným, přefiltruje a odpaří. Získá se 8,0 g sloučeniny jmenované v nadpisu ve formě čirého oleje.

Fyzikální vlastnosti: Hmot.spektrum(EIMS) m/z = 192 (M^++2, 14%), 190 (M^+, 36%), 177 (M^++2-CH_3, 41%), and 175 (M^+-CH_3, 100%); ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7,49 (1H, d, J=4.7 Hz), 7,07 (1H, d, J=4,7 Hz) a 0,46 (9H, s); ^{13}CNMR ($CDCl_3$) δ 132,0, 130,2, 130,1, 129,8 a -0,7.

Příklad 1b

4-chlor-5-trimethylsilyl-2-thiofenkarboxylová kyselina



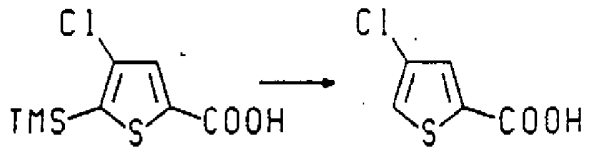
Malý vzorek (4 mg) kyseliny difenyloctové se rozpustí v 50 ml tetrahydrofuranu a roztok se míchá při teplotě místnosti. K tomuto roztoku se pomalu přikapává 2,5M roztok n-butyllithia v hexanu tak dlouho, dokud se nezbarví do světle žluta vzniklým dianiontem difenyloctové kyseliny. Tento postup zajišťuje, že roztok je suchý. Potom se roztok ochladí na -72°C za chlazení směsí acetonu a suchého ledu. Když roztok dosáhne této teploty, přidá se k němu 4,62 ml (11,542 mmol) 2,5M hexanového roztoku n-butyllithia a potom 1,76 ml (12,592 mmol) diisopropylaminu. Aby vznikl lithium-diisopropylamid, zahřeje se reakční roztok na 0°C (za použití ledové lázně) na dobu 20 minut a potom se jeho teplota opět sníží na -72°C. K chladnému reakčnímu roztoku se v průběhu 20 minut přidá 2,0 g (10,493 mmol) 2-trimethylsilyl-3-chlorthiofenu ve formě 5 ml tetrahydrofuranového roztoku. Teplota v reakční nádobě se udržuje na hodnotě nižší než -70°C, aby deprotonace proběhla regioselektivně. Po 30 minutách reakce se žlutým roztokem začne pomalu probublávat plynný oxid uhličitý. Během probublávání se reakční teplota udržuje na hodnotě nižší než -50°C. Celková doba zpracování oxidem uhličitým je 10 minut. Po zavedení oxidu uhličitého

se roztok postupně zahřeje na 0°C a potom se reakční směs rozloží přídavkem 50 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, která vyvolá určitý vývoj plynu. V průběhu přidávání kyselého roztoku se reakční směs zahřeje na teplotu místnosti. Také se přidá 50 ml roztoku chloridu sodného. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (2 x 50 ml). Organické extrakty se spojí, promyjí roztokem chloridu sodného (1 x 50 ml), vysuší síranem sodným, přefiltrují a odpaří. Získá se 2,38 g bílé pevné látky. Překrystalováním surového produktu z heptanu se získá 1,67 g čisté sloučeniny jmenované v nadpisu ve formě malých bílých jehliček o teplotě tání 206 až 210°C.

Fyzikální vlastnosti: Hmot.spektrum (LSIMS) m/z = 237 ($M+H^+$+2, 12%) a 235 ($M+H^+$, 10%); ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 7,74 (1H, s) a 0,41 (9H, s); ^{13}CNMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ 163,1, 141,2, 137,8, 134,7, 131,6 a -1,4.

Příklad 1c

4-chlor-2-thiofenkarboxylová kyselina



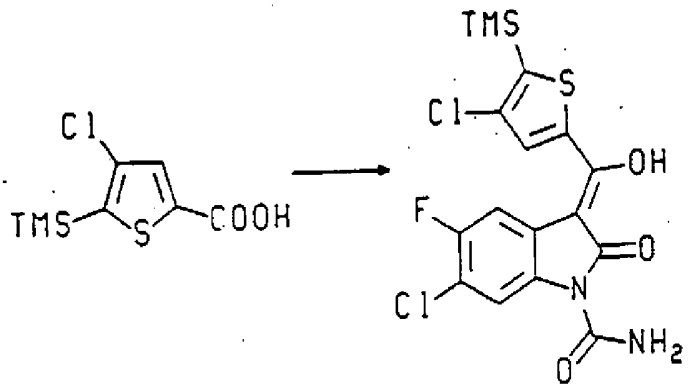
Vzorek 300 mg (1,278 mmol) 4-chlor-3-trimethylsilyl-2-thiofenkarboxylové kyseliny se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu s přísadou 0,3 ml vody a vzniklý roztok se ochladí lázní z ledu a roztoku chloridu sodného na -5°C. Ke vzniklému reakčnímu roztoku se pomalu přidá 2,6ml alikvot 1M tetrahydrofuranového roztoku tetra-n-butylamoniumfluoridu. Po 4 hodinách reakce se reakční směs nalije do 50 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vzniklý reakční roztok se převede do dělicí nálevky a promyje ethyl-

acetátem (2 x 25 ml). Bázický vodný roztok se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 a potom extrahuje ethylacetátem (3 x 30 ml). Organický extrakt se vysuší síranem sodným, přefiltruje a odpaří. Získá se 216 mg produktu ve formě bílé pevné látky. Překrystalováním této látky z horkého heptanu se získá 85 mg čistého krystalického produktu o teplotě tání 138°C.

Fyzikální vlastnosti: Hmot.spektrum (EIMS) m/z 164 (M^++2, 30%) a 162 (M^+, 100%); ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 10,9 (1H, br s, vyměnitelný), 7,74 (1H, d, J = 1.5 Hz) a 7,43 (1H, d, J = 1,5 Hz); ^{13}CNMR ($CDCl_3$) δ 166,1, 134,6, 133,2, 128,3 a 126,5.

P ř í k l a d 2 a

5-fluor-6-chlor-2,3-dihydro-3-[hydroxy-2-(4-chlor-5-trimethylsilylthienyl)methylen]-2-oxo-1H-indol-1-karboxamid



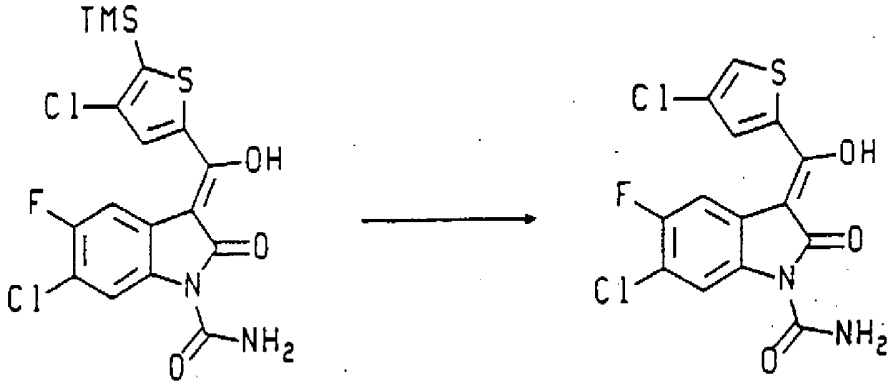
Vzorek 375 mg (1,60 mmol) 4-chlor-5-trimethylsilyl-2-thiofenkarboxylové kyseliny se smíchá s 5 ml thionylchloridu a směs se zahřeje na teplotu zpětného toku. Reakce je skončena po 1,5 hodiny. Baňka se pomalu ochladí na teplotu místnosti a nadbytek thionylchloridu se odpaří. Získá se očekávaný chlorid kyseliny ve formě hnědého oleje. Tento hnědý olej se rozpustí v 5 ml N,N-dimethylformamidu a roztok se pomalu přidá k 15 ml N,N-dimethylformamidového roztoku 5-fluor-6-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-1-karboxamidu (500 mg, 2,24 mmol) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (708 mg,

5,80 mmol) za míchání při 0°C. Po jedné hodině se reakční směs nalije do 30 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, a přitom se produkt vysráží ve formě kaštanově hnědé pevné látky. Tato surová pevná látka se odfiltruje a překrystaluje z horké kyseliny octové. Získá se 300 mg (0,69 mmol) čisté sloučeniny jmenované v nadpisu ve formě žluté krystalické pevné látky o teplotě tání 200°C.

Fyzikální vlastnosti: Hmot.spektrum (LSIMS) m/z 470 ($M\text{-}H^+ + Na^+ + 4$, 4%), 468 ($M\text{-}H^+ + Na^+ + 2$, 16%), 466 ($M\text{-}H^+ + Na^+$, 21%), 448 ($M^+ + 4$, 17%), 446 ($M^+ + 2$, 74%), 444 (M^+, 100%), 405 (M^+-CONH +4, 8%), 403 (M^+-CONH +2, 28%) a 401 (M^+-CONH, 39%); ^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 8,97 (1H, vyměnitelný), 8,51 (1H, s), 8,11 (1H, d, $J_{H\text{-}F}$ = 7,3 Hz), 7,96 (1H, d, $J_{H\text{-}F}$ = 11,0 Hz), 7,30 (1H, vyměnitelný), 6,21 (1H, vyměnitelný), a 0,37 (9H, s).

P ř í k l a d 2 b

5-fluor-6-chlor-2,3-dihydro-3-[hydroxy-2-(4-chlorthienyl)-methylen]-2-oxo-1H-indol-1-karboxamid



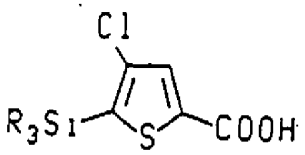
50 mg (0,11 mmol) 5-fluor-6-chlor-2,3-dihydro-3-[hydroxy-2-(4-chlor-5-trimethylsilylthienyl)methylen]-2-oxo-1H-indol-1-karboxamidu se rozpustí ve 2 ml tetrahydrofuranu a vzniklý roztok se ochladí na 5°C. Ke vzniklému chladnému roztoku indolového substrátu se za míchání přidá injekční stříkačkou malé množství (0,56 ml) 1M tetrahydrofuranového roztoku tetra-n-butylamoniumfluoridu. Po jedné hodině se k reakční směsi přidá 0,25 ml vody. Po dalších 30 minutách se reakční směs rozloží přídavkem 5 ml 1N kyseliny

chlorovodíkové. Obsah reakční nádoby se nalije do 15 ml vody. Přitom se vysráží produkt. Tento produkt se odfiltruje, a tak se získá 25 mg požadované sloučeniny jmenované v nadpisu ve formě žluté pevné látky. Překrystalováním této látky z kyseliny octové se získá krystalický produkt o teplotě tání 234 až 237°C.

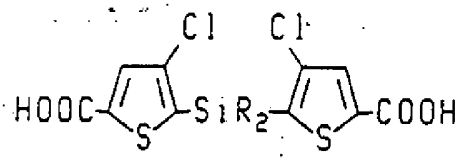
Fyzikální vlastnosti: ^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 9,10 (1H, vyměnitelný), 8,69 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,10 (1H, d, J_{H-F} = 7,4 Hz), 8,06 (1H, d, J_{H-F} = 11,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 1,5 Hz) a 7,26 (1H, vyměnitelný).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce IVa nebo IVb



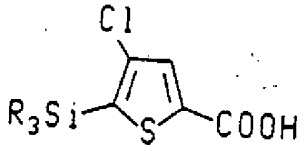
(IVa)



(IVb)

kde každý ze symbolů R nezávisle představuje vždy alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupinu nebo fenylskupinu.

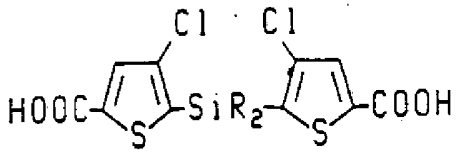
2. Způsob výroby 4-chlor-2-thiofenkarboxylové kyseliny, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se ze sloučeniny obecného vzorce IVa



(IVa)

kde každý ze symbolů R nezávisle představuje vždy alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupinu nebo fenylskupinu, odstraní silylová skupina vzorce SiR_3.

3. Způsob výroby 4-chlor-2-thiofenkarboxylové kyseliny, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se ze sloučeniny obecného vzorce IVb

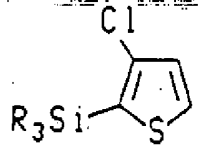


(IVb)

kde každý ze symbolů R nezávisle představuje vždy alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupinu nebo fenylskupinu, odstraní silylová skupina vzorce SiR_2.

4. Způsob výroby 4-chlor-2-thiofenkarboxylové kyseliny, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

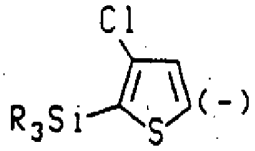
1) na 3-chlorthiofen působí při teplotě nižší než asi -50°C bází a potom silylovou sloučeninou obecného vzorce R_3SiX, kde X představuje odstupující skupinu a každý ze symbolů R nezávisle představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupinu nebo fenylskupinu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ia



(Ia)

potom se

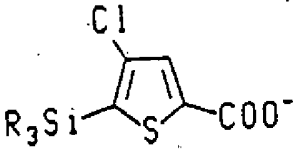
2) na produkt ze stupně 1) působí při teplotě nižší než asi -50°C bází postačující pro deprotonaci v poloze 5 chlorthiofenového kruhu za vzniku aniontu obecného vzorce IIa



(IIa)

potom se

3) na produkt ze stupně 2) působí při teplotě nižší než -50°C oxidem uhličitým za vzniku monokarboxylátu obecného vzorce IIIa



(IIIa)

potom se

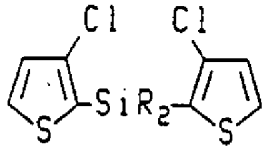
4) produkt ze stupně 3 převede na odpovídající kyselinu a nakonec se

5) odstraní silylová skupina vzorce SiR_3.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R představuje methylskupinu a X představuje chlor nebo trifluormethansulfonátovou skupinu, přičemž v každém ze stupňů 1 až 3 se pracuje při teplotě nižší než -70°C.

6. Způsob výroby 4-chlor-2-thiofenkarboxylové kyseliny, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

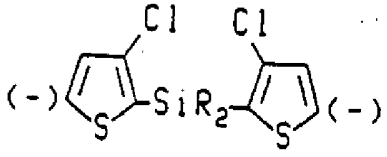
1) na 3-chlorthiofen působí při teplotě nižší než asi -50°C bází a potom silylovou sloučeninou obecného vzorce R_2SiX_2, kde X představuje odstupující skupinu a každý ze symbolů R nezávisle představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupinu nebo fenylskupinu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ib



(Ib)

potom se

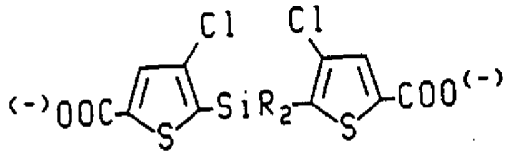
2) na produkt ze stupně 1) působí při teplotě nižší než asi -50°C bází postačující pro deprotonaci v poloze 5 a 5' dvou thiofenových kruhů za vzniku dianiontu obecného vzorce IIb



(IIb)

potom se

3) na produkt ze stupně 2) působí při teplotě nižší než -50°C oxidem uhličitým za vzniku dikarboxylátu obecného vzorce IIIb



(IIIb)

potom se

4) produkt obecného vzorce IIIb převede na odpovídající dikarboxylovou kyselinu a nakonec se

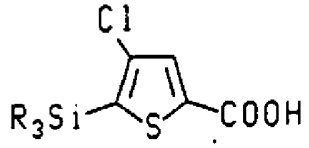
5) odstraní silylová skupina vzorce SiR_2.

7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R představuje methylskupinu a X představuje chlor nebo trifluormethansulfonátovou skupinu, přičemž v každém ze stupňů 1 až 3 se pracuje při teplotě nižší než -70°C.

8. Způsob výroby 5-fluor-6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se za přítomnosti báze 5-fluor-6-chlor-2-oxindol-1-karboxamid nechá reagovat s 4-chlor-2-thiofenkarboxylovou kyselinou vyrobenou způsobem podle nároku 4. nebo 5.

9. Způsob výroby 5-fluor-6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

1) 5-fluor-6-chlor-2-oxindol-1-karboxamid nechá reagovat za přítomnosti báze s monokarboxylovou kyselinou obecného vzorce IVa



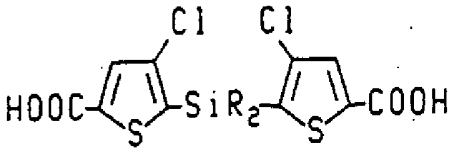
(IVa)

přičemž vznikne 5-fluor-6-chlor-3-(4-chlor-3-tri-substituovaný silyl-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamid a potom se

2) z produktu ze stupně 1 odstraní silylová skupina SiR_3.

10. Způsob výroby 5-fluor-6-chlor-3-(4-chlor-2-thenoyl)-2-oxindol-1-karboxamidu v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

1) 5-fluor-6-chlor-2-oxindol-1-karboxamid nechá reagovat za přítomnosti báze s dikarboxylovou kyselinou obecného vzorce IVb



(IVb)

a potom se

2) z produktu ze stupně 1 odstraní silylová skupina SiR_2.

01-699-95-Ho