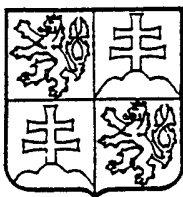


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 03687-91.A

(13) A3

5(51) C 07 C 209/58

(22) 04.12.91

(32) 05.12.90

(31) 90/26425

(33) GB

(40) 16.09.92

(71) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, London, GB

(72) Toms Jacobs Robert, Wilmington, Delaware, US
Brewster Andrew George, Macclesfield, GB
Sependa George Joseph, Macclesfield, GB
Yee Ying Kwong, Kennett Square, Pennsylvania, US
Bernstein Peter Robert, Wallingford, Pennsylvania, US

(54) Způsob přípravy (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminu nebo jeho adiční soli s kyselinou

(57) Způsob přípravy (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminu nebo jeho adiční soli s kyselinou zahrnuje a) acylaci opticky aktivního aminu kyselinou 2-methyl-4,4,4-trifluorbutanovou nebo jejím reaktivním derivátem za vzniku butyramidu, b) oddělení (R)diastereomerního butyramidu od (S)-diastereomerního butyramidu a převedení (R)-diastereomerního butyramidu na požadovaný (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylamin nebo na jeho adiční sul s kyselinou. Tento produkt může být acylován karboxylovou kyselinou obecného vzorce III, ve kterém U znamená karboxylovou skupinu, nebo jejím reaktivním derivátem za vzniku (R)-4-/5-(N-/4,4,4-trifluor-2-methylbutyl-/karbamoyl)-1-methylindol-3-ylmethyl-/3-methoxy-N-o-tolylsulfonfylbenzamidů. Tento indolový produkt je použitelný jako činidlo antagonizující účinek leukotrienu, například při léčení astmatu nebo alergických rinitid.

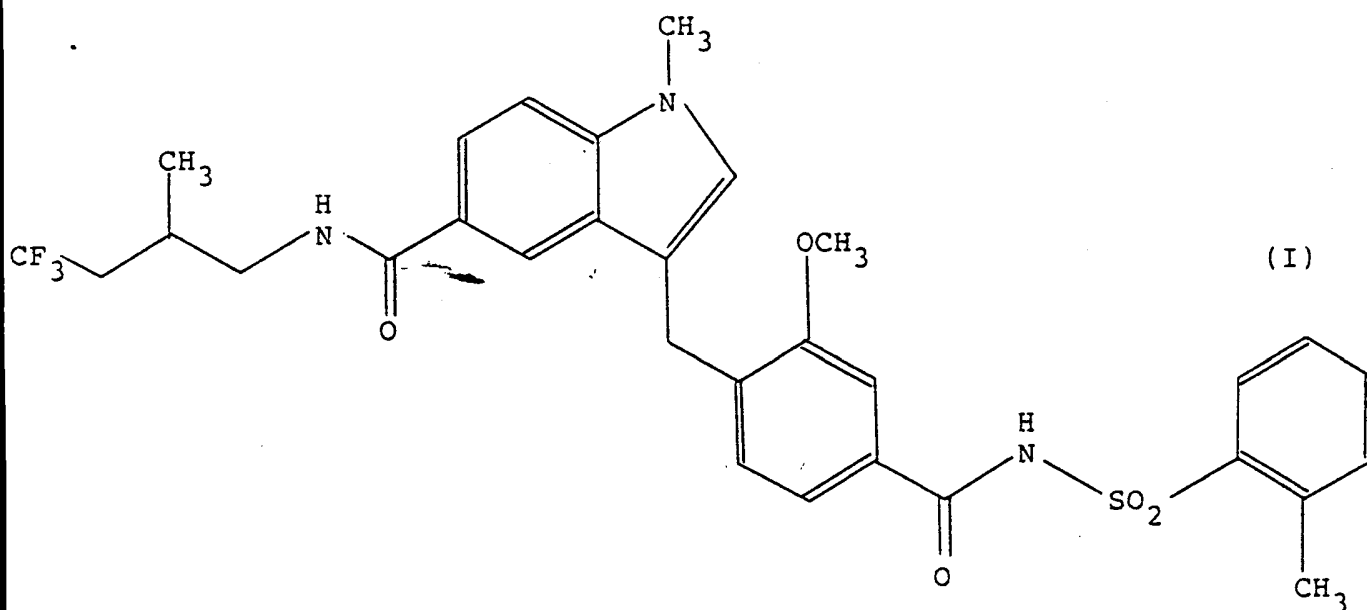
Způsob přípravy (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminu nebo jeho adiční soli s kyselinou

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy farmaceutického meziproductu tvořeného (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminem nebo jeho adiční soli s kyselinou.

Dosavadní stav techniky

Ve zveřejněné evropské patentové přihlášce EP432984, pro kterou je nárokována priorita britské patentové přihlášky 8927981.4, podané 11.12.1989, je popsán 4-/5-(N-/4,4,4-trifluormethylbutyl/karbamoyl)-1-methylindol-3-ylmethyl/-3-methoxy-N-o-tolylsulfonylbenzamid. Tato sloučenina má následující obecný vzorec I:



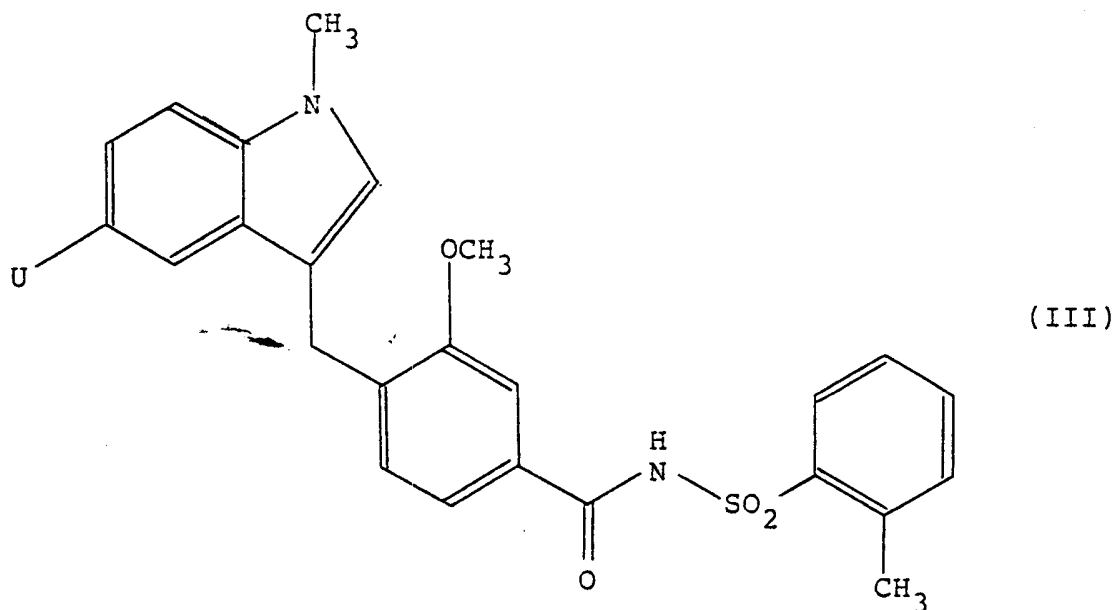
Bylo zjištěno, že tato sloučenina antagonizuje účinek jednoho nebo více metabolitů kyseliny arachidonové, známých jako leukotrieny. Tato sloučenina je tedy použitelná všude tam, kde je tento typ antagonismu žádoucí, například při léčení nemocí, při kterých leukotrieny účinně působí a mezi které zejména patří alergická nebo zánětová onemocnění nebo

endotoxické nebo traumatické šokové stavy.

4,4,4-Trifluor-2-methylbutylový substituent ve sloučenině obecného vzorce má chirální centrum. Tato sloučenina tedy má (R)- a (S)-formu. (R)-forma je výhodnější než (S)-forma. V souladu s tím je výhodné, je-li sloučenina obecného vzorce I obohacena (R)-formou.

V následujícím textu bude sloučenina obsahující 4,4,4-trifluor-2-methylbutylový substituent, který je obohacen (R)- nebo (S)-formou, označena předponou (R)- nebo (S)-. V případě, že tato sloučenina nebude označena takovou předponou, potom může mít libovolnou formu.

Sloučenina obecného vzorce I obohacená (R)-formou může být připravena acylací (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminu nebo jeho adiční soli s kyselinou, jakou je hydrochlorid, působením karboxylové kyseliny obecného vzorce III



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

Nyní byl nalezen nový způsob přípravy (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminu nebo jeho adiční soli s kyselinou.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob přípravy (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminu nebo jeho adiční soli s kyselinou, jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje:

- a) acylaci opticky aktivního aminu kyselinou 2-methyl-4,4,4-trifluorbutanovou nebo jejím reaktivním derivátem za vzniku butyramidu,
- b) oddělení (R)-diastereomerního butyramidu od (S)-diastereomerního butyramidu
a
- c) převedení (R)-diastereomerního butyramidu na požadovaný (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylamin nebo na jeho adiční sůl s kyselinou.

Jak již bylo uvedeno, je (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylamin nebo jeho adiční sůl, použitelný, resp. použitelná jako meziprodukt při přípravě (R)-3-methoxy-4-/1-methyl-5-(2-methyl-4,4,4-trifluorbutylkarbamoyl)indol-3-ylmethyl/-N-(2-methylfenylsulfonyl)benzamidů, který je potentním leukotrienovým antagonistem, popsáným ve zveřejněné evropské patentové přihlášce EP 432984.

Při výhodném provedení způsobu podle vynálezu se (S)-diastereomerní butyramid získaný ve stupni b) uvede v reakci se silnou bází a takto získaný butyramid se recykluje do stupně b). Funkcí silné báze je katalyzovat inverzi racemizací molekul (S)-formy butyramidu na (R)-formu. Výhodně se (S)-diastereomerní butyramid racemizuje silnou bází.

Je třeba uvést, že kyselina 2-methyl-4,4,4-trifluorbutanová je fluorovanou sloučeninou a vzhledem k tomu je její získání nákladné. V souladu s tím je velmi výhodné dosáhnout převedení jak (R)-enantiomeru, tak i (S)-enantiomeru této sloučeniny na požadovaný (R)-enantiomer 2-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminu.

Silnou bází může být například alkoxid alkalického

kovu, jakým je ethoxid nebo terc.butoxid sodný nebo drasel-
ný, amid alkalického kovu, jakým je lithiuisopropylamid, ne-
bo hydroxid alkalického kovu, jakým je hydroxid sodný.

Opticky aktivním aminem, použitým při způsobu podle
vynálezu, může být primární nebo sekundární amin. Jako příkla-
dy opticky aktivních aminů je možné uvést alfa-substituova-
né benzylaminy, jako alfa-(1-6C)alkylbenzylaminy, například
(S)-fenylethylamin; oxazolidinony, například (4R,5S)-(+)-4-
methyl-5-fenyl-2-oxazolidinon nebo (4S)-(-)-4-isopropyl-2-
oxazolidinon; efedrin; norefedrin; aminokyseliny a jejich
estery, jako prolin, prolinestery, kyselina glutamová a valin;
glukosamin a 2-amino-1-butanol. Obzvláště dobrých výsledků
se dosáhne při použití alfa-substituovaného benzylaminu.

Acylace opticky aktivního aminu kyselinou 2-methyl-
4,4,4-trifluorbutanovou může být provedena za použití kon-
venčních method. Opticky aktivní amin může být uveden v re-
akci s kyselinou 2-methyl-4,4,4-trifluorbutanovou nebo s je-
jím reaktivním derivátem, případně v přítomnosti báze a/nebo
dehydratačního činidla.

Reaktivním derivátem uvedené kyseliny může být na-
příklad halogenid kyseliny, například chlorid kyseliny, nebo
anhydrid nebo směsný anhydrid kyseliny, vytvořený například
s ethanovou kyselinou.

Vhodnými bázemi pro acylaci jsou například terciární
aminy jako 4-dimethylaminopyridin.

Jako příklady vhodných dehydratačních činidel lze
uvést například karbodiimidy, například dicyklohexylkarbo-
diimid nebo 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid,
a karbonyldiimidazol.

Acylace se vhodně provádí v přítomnosti vhodného roz-
pouštědla, jakým je například aromatický uhlovodík, napří-
klad toluen, halogenovaný uhlovodík, například dichlorme-
than, nebo ether, například tetrahydrofuran nebo terc.butyl-
methylether.

Vhodně se acylace provádí při teplotě například 0 až

120 °C, výhodně při teplotě 15 až 60 °C.

Ve stupni b) způsobu podle vynálezu může být (R)-diastereomerní butyramid oddělen od (S)-diastereomerního butyramidu konvenčními fyzikálními postupy používanými pro rozdělení diastereomerů, například krystalizací nebo chromatografií. S výhodou se rozdělí krystalizací. V závislosti na konkrétním opticky aktivním aminu, který se použije ve stupni a), a na krystalizačním rozpouštědle může vykrystalizovat buď (R)- nebo (S)-diastereomerní butyramid. To může být určeno rutinní experimentální prací. Takto může být (R)-diastereomerní amid vhodně identifikován převedením obou diastereomerů na 2-methyl-4,4,4-trifluorbutylamin a srovnáním vlastností takto získaných aminů s vlastnostmi autentického vzorku (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminu.

Vhodnými rozpouštědly pro krystalizaci jsou například aromatické uhlovodíky, jako například toluen, nasycené uhlovodíky, jako například petrolether, alkoholy, jako například vodný průmyslový methylovaný líh, a halogenované uhlovodíky.

Nyní bylo zjištěno, že v případě, kdy se jako opticky aktivní amin použije alfa-substituovaný benzylamin, například (1S)-fenylethylamin, potom může být (R)-diastereomerní butyramid oddělen od (S)-diastereomerního butyramidu krystalizací.

(R)-Diastereomerní butyramid může být převeden na požadovaný (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylamin nebo na jeho adiční sůl s kyselinou známými postupy, které se používají pro konverzi tohoto typu.

Při jedné takové metodě může být (R)-diastereomerní butyramid hydrolyzován, například zahřátím s kyselinou, jakou je zředěná kyselina chlorovodíková, nebo s bází za vzniku (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutanové kyseliny, která může být potom konvertována na (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutyramid působením amoniaku. Alternativně může být (R)-kyselina převedena na její reaktivní derivát, například chlorid, ještě před působením amoniaku. Tento amid může být potom redukován za vzniku požadovaného aminu. Výhodou této metody je to,

že opticky aktivní amin může být izolován po hydrolyze.

Podle jiné metody může být (R)-diastereomerní butyramid, který je odvozen od oxazolidinonu, redukován, například lithiualuminiumhydridem za vzniku (R)-2-methyl-4,4,4-trifluor-1-butanolu; potom může být tento butanol uveden v reakci s ftalimidem za vzniku isoindol-1,3(2H)dionu, načež může být tento dion uveden v reakci s hydrazinmonohydrátem za vzniku požadovaného aminu.

Podle další metody může být (R)-diasteromerní butyramid, který je odvozen od alfa-substituovaného benzylaminu, redukován na odpovídající amin a potom hydrogenolyzován za vzniku požadovaného (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminu.

Uvedená redukce může být vhodně provedena za použití hydridového redukčního činidla, jakým je boran, lithiualuminiumhydrid nebo borohydrid sodný, případně v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jakou je chlorid hlinitý. S výhodou se jako redukční činidlo použije boran.

Bylo zjištěno, že v případě, kdy se jako redukční činidlo použije boran, potom se dosáhne výjimečně vysoké optické čistoty resultujícího produktu,

Redukce se vhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla, jakým je ether, například tetrahydrofuran, při teplotě například -10 až 100 °C, výhodně při teplotě 0 až 80 °C.

Uvedená hydrogenolýza se vhodně provádí za použití katalyzátoru na bázi přechodového kovu, například katalyzátoru na bázi paladia, platiny nebo rhodia, jakým je například paladium na uhlí. Horní hranice tlaku není kritickým parametrem. Vhodným tlakem je tlak 0,1 až 1 MPa, výhodně tlak 0,2 až 0,5 MPa. Vhodnou teplotou je teplota 0 až 120 °C, výhodně teplota 30 až 100 °C.

Je-li to žádoucí, může aminový produkt převeden na adiční sůl s kyselinou působením kyseliny, jakou je například kyselina chlorovodíková.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy (R)-4-(R)-4-/5-(N-/4,4,4-trifluor-2-methylbutyl/karbamoyl)-1-me-

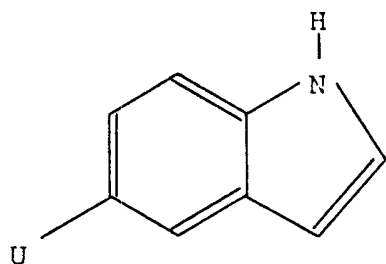
thylindol-3-ylmethyl/-3-methoxy-N-o-tolylsulfonylbenzamid, který zahrnuje přípravu (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylamin nebo jeho adiční soli s kyselinou výše uvedeným způsobem a potom acylací tohoto produktu působením karboxylové kyseliny obecného vzorce III, ve kterém U znamená karboxylovou skupinu, nebo jejím reaktivním derivátem.

Tak například kyselina indolkarboxylová obecného vzorce III může být uvedena v reakci s vhodným dehydratačním činidlem, například s 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidem nebo s jeho hydrochloridovou nebo hydrobromidovou solí, případně společně s organickou bází, jakou je například 4-dimethylaminopyridin, a s 2-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminem nebo s jeho solí, zejména s jeho hydrochloridovou nebo hydrobromidovou solí, případně společně s organickou bází, jakou je například 4-dimethylaminopyridin, v přítomnosti vhodného rozpouštědla nebo ředidla, jakým je například tetrahydrofuran nebo 1,2-dimethoxyethan, při teplotě například 10 až 85 °C, například v tetrahydrofuranu při teplotě blízké 67 °C.

Alternativně může být jako acylační činidlo použit reaktivní derivát indolové kyseliny obecného vzorce III, například halogenid kyseliny (například chlorid kyseliny), anhydrid kyseliny nebo směsný anhydrid kyseliny (jako například anhydrid vytvořený s chlormravenčanem ethylnatým v přítomnosti organické báze, jakou je například triethylamin nebo 4-dimethylaminopyridin) nebo nižší alkylester (například methylester), vhodně společně s vhodným inertním rozpouštědlem nebo ředidlem, jakým je například dichlormethan, tetrahydrofuran nebo 1,2-dimethoxyethan.

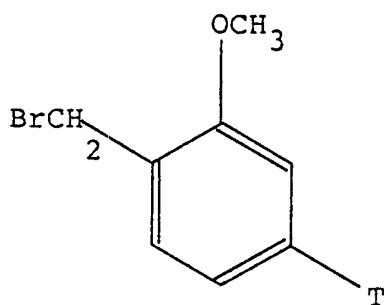
Sloučenina obecného vzorce III může být připravena následujícím způsobem:

sloučenina obecného vzorce IV



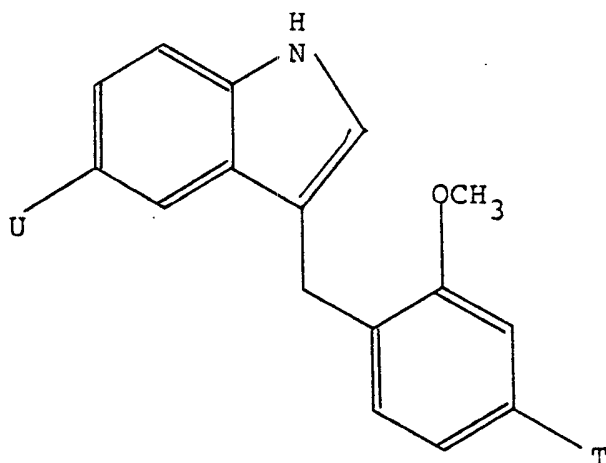
(IV)

ve kterém U znamená skupinu COOR^j , kde R^j znamená vhodným způsobem odstranitelnou ochrannou skupinu karboxylové funkce, například fenyllovou 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 alkylthio-skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, se uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce V



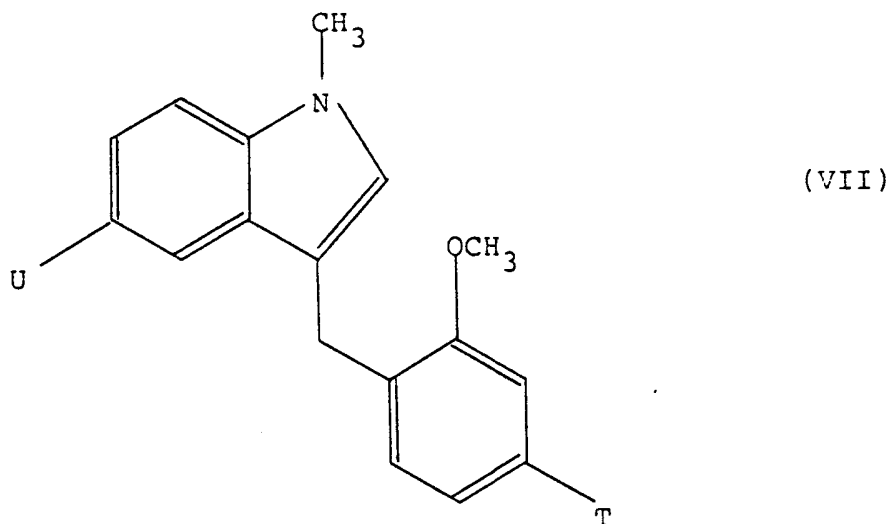
(V)

ve kterém T znamená skupinu COOR^h , kde R^h znamená vhodným způsobem odstranitelnou ochrannou skupinu karboxylové funkce, například fenyllovou skupinu, benzylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, nesoucí případně acetoxy-substituent, alkoxylový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkylthiosubstituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



(VI)

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



reakcí s konvenčním methylačním činidlem, jakým je například methyljodid.

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

Sloučenina obecného vzorce obecného vzorce VII, ve kterém T znamená karboxylovou skupinu, může být potom konvertována na sloučeninu obecného vzorce VII, ve kterém T znamená COCl , reakcí s chloračním činidlem, jakým je například thionylchlorid.

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

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

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 , okterých je známo, že jsou činnými způsobujícími silné křeče (zejména v plicích), a zvyšuje tak vaskulární permeabilitu, přičemž může být použita v případě patogenese 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 antagonistem 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 injek-

cí 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 amorfni 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 evropské 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 přítom-

nosti 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 LTC_4 , LTD_4 a/nebo LTE_4 při jednom z výše uvedených testů při koncentraci asi 10^{-8} 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 pK_i 9,4.

Antagonistická účinnost vůči leukotrienům může být rovněž demonstrována in vivo na pokusných zvířatech, například při rutinních aerosolovém testu s morčetem, popsán Snyder-em a kol. (J. Pharmacol. Methods, 1988, 19, 219). Při tomto testu mohou být demonstrovány obzvláště užitečné antagonismy vůči leukotrienům karbamoylového derivátu obecného vzorce I. Při tomto testu se morčatům předběžně podá testovaná sloučenina ve formě roztoku v poly(ethylenglykolu) (obecně 1 hodinu) a to před aplikací aerosolu leukotrienu LTD_4 (začíná se se 2 ml roztoku o koncentraci 30 mikrogramů/ml), načež se zaznamenává účinek testované sloučeniny na střední čas leukotrienem iniciované změny v dýchání (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_{50} 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_{50} 19,2 mmol/kg.

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

Stupeň a

(RS)-4,4,4-trifluor-2-methyl-N-/(S)-1-fenylethyl/butyramid

K roztoku kyseliny 2-methyl-4,4,4-trifluorbutanové (10,0 g, 0,064 molu) v dichlormethanu (150 ml) se přidá 4-(N,N-dimethylaminopyridin (7,8 g, 0,064 molu) a takto získaná směs se míchá po dobu 15 minut. Přidá se roztok obsahující (1S)-fenylethylamin (7,8 g, 0,064 molu) v dichlormethanu (50 ml) a směs se míchá po dobu dalších 15 minut, načež se k ní přidá roztok dicyklohexylkarbodiimidu (15,9 g, 0,077 molu) v dichlormethanu (100 ml). V míchání se pokračuje po dobu 15 hodin, načež se vyloučená dicyklohexylmočovina odstraní filtrací a filtrát se zahustí na olej za sníženého tlaku. Získaný olej se rozdělí mezi vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (2N, 100 ml) a ether (100 ml) a dvoufázová směs se zfiltruje za účelem odstranění dalšího podílu dicyklohexylmočoviny. Vrstvy se rozdělí a etherová frakce se postupně promyje vodným roztokem kyseliny chloro-

vodíkové (2N, 100 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (100 ml). Roztok se potom vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí za sníženého tlaku na olej, který při stání ztuhne. Tento pevný produkt, který obsahuje směs obou diastereomerních butyramidů, se přímo použije v následujícím reakčním stupni.

Stupeň b

(R)-4,4,4-trifluor-2-methyl-N-/(S)-1-fenylethyl/butyramid

Produkt ze stupně a se rozpustí v teplém toluenu (180 ml) a petroletheru (rozmezí teploty varu 100 až 120 °C) (180 ml). Získaná směs se potom míchá při okolní teplotě po dobu 15 hodin, přičemž v průběhu této doby dojde ke krystalizaci. Bílý krystalický produkt se odfiltruje, promyje petroletherem (rozmezí teploty varu 100 až 120 °C) a vysuší při teplotě 60 °C, přičemž se získá požadovaná sloučenina (4,07 g), znečištěná asi 3 % nežádoucího diastereomeru, jak bylo stanoveno vysokotlakou kapalinovou chromatografií.

Krystalizační matečné louhy, které jsou obohacené nežádoucím (S)-diastereomerem, se recyklují následujícím způsobem:

tyto matečné louhy (obsahující asi 14,0 g amidové směsi) se zahustí za sníženého tlaku, přičemž se získá olej, který se opětovně rozpustí v tetrahydrofuranu (150 ml), načež se k získanému roztoku přidá terc.butoxid draselný (12,1 g, 2 molární ekvivalenty). Bezbarvý roztok zežloutne a reakce má mírně exotermní průběh. Směs se potom míchá po dobu jedné hodiny, v průběhu které dojde k dosažení rovnovážného stavu mezi oběma diastereomery, jak je to monitorováno vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Přidá se voda (100 ml) a směs se míchá po dobu 10 minut, načež se extrahuje etherem (2 x 100 ml). Sloučené etherové extrakty se promyjí vodou (2 x 100 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, načež se zahustí na olej. Tento olej se rozpustí v toluenu (130 ml) a k získanému roztoku se přidá petrol-

ether (rozmezí teploty varu 100 až 120 °C) (130 ml). K roztoku se potom přidá zárodečný krystal požadovaného (R)-diastereomerního butyramidu, načež se míchá při okolní teplotě po dobu 15 hodin. Bílá krystalická sraženina se odfiltruje, promyje petroletherem (rozmezí teploty varu 100 až 120 °C) a vysuší při teplotě 60 °C, přičemž se získá požadovaná sloučenina (0,99 g), znečištěná asi 4,0 % nežádoucího diastereomeru, jak je to stanovenou analýzou provedenou vysokotlakou kapalinovou chromatografií.

Sloučené podíly surové požadované sloučeniny se rekrystalizují z petroletheru (rozmezí teploty varu 100 až 120 °C), přičemž se získá produkt, který je znečištěn méně než 1,0 % nežádoucího diastereomeru v asi 95% výtěžku, vztaženo na výchozí množství sloučené surové sloučeniny.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (δ , CDCl_3):

1,2(3H,d,J=7Hz),
1,5(3H,d,J=7Hz),
2,0-2,3(1H,m),
2,4-2,6(1H,m),
2,6-2,9(1H,m),
5,0-5,3(1H,m),
5,6-5,9(1H,šir.s)a
7,2-7,5(5H,m)ppm.

Stupeň c

(2R)-Methyl-4,4,4-trifluorbutyl-((1S)-fenylethyl)amin

Roztok boran-tetrahydrofuranového komplexu v tetrahydrofuranu (1,0 M, 35 ml, 0,035 molu) se ochladí na teplotu nižší než 5 °C pod dusíkovou atmosférou a k tomuto roztoku se potom v průběhu 20 minut po kapkách přidá roztok produktu ze stupně b (3,5 g, 0,0135 molu) v tetrahydrofuranu (17,5 ml), přičemž se po celou dobu udržuje teplota nižší než 5 °C. Reakční směs se potom zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 3 hodin. Směs se ochladí na okolní teplotu, načež se k ní přidá roztok koncentrované kyseliny

chlorovodíkové (5,25 ml) ve vodě (20 ml). Směs se potom zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 30 minut, načež se ochladí na okolní teplotu a zahustí za sníženého tlaku, přičemž se získá vlhký pevný bílý produkt. Tento pevný produkt se suspenduje ve vodě (100 ml), načež se pH rezultující suspenze upraví na hodnotu 12 koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného. Směs se potom extrahuje etherem (3 x 75 ml), sloučené organické extrakty se vysuší nad síranem hořečnatým a zfiltrovaný roztok se zahustí za sníženého tlaku, přičemž se získá (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutyl-((1S)-fenylethyl)amin (3,21 g) ve formě voskovitého pevného produktu.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (δ , CDCl_3):

1,05(3H,d,J=7Hz),

1,35(3H,d,J=7Hz),

1,5-2,6(5H,m),

3,6-3,8(1H,m) a

7,2-7,5(5H,m)ppm-

Stupeň d

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

K roztoku produktu ze stupně c (3,21 g, 0,013 molu) v průmyslovém methylovaném lihu (100 ml) se přidá 10% paládium na uhlí (50% vodná vlhká pasta, 400 ml) a získaná směs se hydrogenuje při teplotě 65 °C za tlaku 0,3 MPa po dobu 3 hodin. Reakční směs se potom zfiltruje přes rozsivkovou zeminu za účelem odstranění hydrogenačního katalyzátoru, k filtrátu se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (7,5 ml) a směs se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se vysuší azeotropní destilací s toluenem (2 x 75 ml), přičemž se získá žlutohnědě zbarvený pevný produkt (2,07 g).

Vzorek pevného produktu se (1,75 g) rekrystalizuje z dichlormethanu (13 ml) a etheru (13 ml), přičemž se získá (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminhydrochlorid (1,21 g) ve formě bílého pevného produktu, majícího teplotu tání 223 až 225 °C.

¹⁹F-Nukleární magnetickorezonanční spektrum (500MHz, dekopulovaný proton, CFC1₃ jako referenční produkt, 1 mg nadepsané sloučeniny a 50 mg (R)-(-)-2,2,2-trifluor-1-(9-antryl)ethanolu v CDC1₃): -63,86 (s)ppm. Nukleární magnetickorezonanční spektrum ukazuje přítomnost 3,6 % (S)-enantiomeru při -63,83 (s)ppm.

Příprava výchozích látek

1) Ethyl-(2E)-2-methyl-4,4,4-trifluorbutenoát

K suspenzi (karbetoxyethyliden)trifenylfosforanu (400 g, 1,10 molu) v tetrahydrofuranu (600 ml) se přidá vodný fluorhydrát (71,5%, 180 g, 1,10 molu) v průběhu 4 hodin. V průběhu uvedeného přidavku reakční teplota stoupne na 45 °C a veškerý pevný podíl se rozpustí, přičemž se získá čirý hnědý roztok. Reakční směs se potom nechá stát v klidu po dobu 15 hodin a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 3,5 hodiny. Rostok se potom destiluje za tlaku 2,66 kPa až do teploty v destilační baňce 140 °C, čímž se získá ethyl-(2E)-2-methyl-4,4,4-trifluorbutenoát ve formě roztoku v tetrahydrofuranu (roztok A, 0,75 l) obsahující maximální množství 201 g alkenu.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (delta, CDC1₃):

1,3(3H,t,J=7Hz),
2,1(3H,šir.s),
4,3(2H,q,J=7Hz) a
6,7(1H,m)ppm (plus
signály patřící
tetrahydrofuranu).

2) Ethyl-2-methyl-4,4,4-trifluorbutenoát

K roztoku A (0,75 l) se přidá 10% paladium na uhlí (20 g, 50% vodná vlhká pasta) a získaná směs se hydrogenuje za tlaku 0,2 MPa. Hydrogenační reakce je ukončena v okamžiku, kdy spotřeba vodíku činí 25,9 l. Katalyzátor se odstraní

filtrací přes křemelinu, přičemž se získá 2-methyl-4,4,4-trifluorbutanoát ve formě roztoku v tetrahydrofuranu (roztok B, asi 1 litr, obsahuje asi 200 g esteru), který se přímo použije v následujícím reakčním stupni.

3) Kyselina 2-methyl-4,4,4-trifluorbutanová

K roztoku B (asi 1 litr) se postupně přidá voda (500 ml) a monohydrát hydroxidu lithného (150 g, 3,6 molu) a získaná směs se potom zahřívá na teplotu zpětného toku (70 °C) po dobu dvou hodin. Reakční směs se potom nechá vychladnout na okolní teplotu a tetrahydrofuran se odstraní destilací při tlaku 2,66 kPa. K získané vodné kaši se potom přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková k nastavení pH na hodnotu 2, přičemž se rozpustí veškerý pevný podíl a oddělí se olej. Směs se potom nechá stát po dobu 4 dnů, načež se vodná vrstva dekantuje a extrahuje etherem (2 x 200 ml). Oddělený olej se rozdělí mezi vodu (500 ml) a ether (500 ml) a sloučené etherové extrakty se vysuší nad síranem hořečnatým. Po filtraci a odpaření za sníženého tlaku při okolní teplotě se získá surová kyselina (171,5 g). Destilací 45 g vzorku surové kyseliny se získá kyselina 2-methyl-4,4,4-trifluorbutanová (23,7 g) ve formě bezbarvého oleje, majícího teplotu varu 173 až 176 °C (0,1 MPa) a asi 95% čistotu (stanoveno plynovou chromatografií).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (δ , CDCl_3):

1,35(3H,d,J=7Hz),
2,05-2,30(1H,m),
2,55-2,95(2H,m) a
10,2-11,1(1H,šir.s)ppm.

Příklad 2

Příprava (R)-3-methoxy-4-/1-methyl-5-(2-methyl-4,4,4-trifluorbutylkarbamoyl)indol-3-ylmethyl/-N-(2-methylfenylsulfonyl)benzamidu

Ke směsi 4-(5-karboxy-1-methylindol-3-ylmethyl)-3-

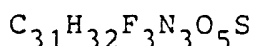
methoxy-N-(2-methylfenylsulfonyl)benzamidu (103,5 g), 4-dimethylaminopyridinu (112,4 g) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridu (51,8 g) v tetrahydrofuranu (destilovaného z natriumbenzofenonketylu) (2,0 l), která byla míchána po dobu dvou hodin, se přidá (R)-2-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminhydrochlorid (42,6 g) a reakční směs se míchá přes noc (asi 18 hodin, neúplná reakce) a potom se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu dvou hodin (úplná reakce). Ochlazená reakční směs se zředí octanem ethylnatým (2 litry), promyje 1 N kyselinou chlorovodíkovou (dvakrát) a solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek (138,6 g) se sloučí s nečistým produktem z obdobných postupů (28,0 g) a přečistí mžikovou chromatografií, přičemž se jako eluční soustava použije směs methylenchloridu a octanu ethylnatého (postupně v objemovém poměru 1:0, 9:1 a 3:1), přičemž se získá pevný produkt, který 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) (koncentrováním varem na asi 0,9 l a zmražením) a vysuší za vakua, přičemž se získá požadovaná sloučenina (117,1 g, výtěžek:65 %) ve formě bílého krystalického produktu.

Teplota tání: 141,5 až 143,5 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum (300 MHz, DMSO- d_6):

1,01 (d, 3H, CH_3),
2,0-2,2 (m, 2H, CF_3CH_2),
2,3-2,5 (m, 1H, $CHCH_3$),
2,61 (s, 3H, $ArCH_3$),
3,23 (šir. t, 2H, CH_2N),
3,76 (s, 3H, NCH_3),
3,92 (s, 3H, OCH_3),
4,07 (s, $ArCH_2Ar'$),
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 5-karboxyindolový derivát může být připraven následujícím způsobem.

Stupeň a

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

K roztoku methyl-4-(5-methoxykarbonyl-1-methylindol-3-ylmethyl)-3-methoxybenzoátu (105,1 g) v tetrahydrofuranu (1,4 l) se přidá methanol (450 ml) a deionizovaná voda (450 ml) a potom ekvimolární množství monohydrátu hydroxidu lithného (12,00 g). Po dvacetihodinovém míchání reakční směsi se reakční směs okyselí na hodnotu pH přidáním 6 N kyseliny chlorovodíkové (60 ml). Odpařením se dosáhne vysrážení surového produktu (104,2 g), který se odfiltruje a vysuší za vakua před tím, než se rekrystalizuje rozpuštěním ve vroucím tetrahydrofuranu (600 ml), přidáním toluenu (asi 1,2 l) a zahuštěním na objem asi jednoho litru. Po ochlazení a míchání přes noc, filtraci a vysušení za vakua se získá první podíl produktu (71,1 g). Druhá obdobná rekrystalizace tohoto materiálu z tetrahydrofuranu (500 ml) a toluenu (1 l) poskytne kyselinu 4-(5-methoxykarbonyl-1-methylindol-3-ylmethyl)-3-methoxybenzoovou (58,3 g, 57,7% výtěžek) ve formě bělavého pevného produktu.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (300 MHz, DMSO- d_6):

3,78(s, 3H, NCH₃),
3,83(s, 3H, CO₂CH₃),
3,92(s, 3H, OCH₃),
4,07(s, ArCH₂Ar'),
7,17(d, 1H),
7,18(s, 1H),

7,43-7,50(m,3H),

7,75(dd,1H),

8,19(d,1H);

Stejná kyselina benzoová získaná stejným způsobem, avšak přečištěna mžikovou chromatografií, při které se jako eluční soustava použije směs methylenchloridu, tetrahydrofuranu a kyseliny octové v objemovém poměru, který má postupně hodnotu 1:0:0, 1:9:0 a 0:400:1, a následnou izolací a vysušením za vakua krystalů vytvořených po stání methylenchlorid-tetrahydrofuranových frakcí, má teplotu tání 228,0 až 229,5 °C. Dodatečné množství kyseliny benzoové (23,6 g, 23,3 %), jakož i regenerovaného diesteru (11,5 g, 10,7 %) se získá zahuštěním a mžikovou chromatografií matečných louhů, přičemž se jako eluční soustava použije směs methylenchloridu a tetrahydrofuranu v postupných objemových poměrech 1:0, 3:1 a 2:1).

Stupeň b

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

K roztoku kyseliny 4-(5-methoxykarbonyl-1-methylindol-3-ylmethyl)-3-methoxybenzoové (125,9 g) v tetrahydrofuranu (3,0 l, destilován v přítomnosti natriumbenzofenonketylu) (připraveného zahříváním na teplotu 50 °C až k dosažení úplného rozpuštění pevného podílu a potom ochlazením na okolní teplotu na lázni led-voda) se přidá 4-dimethylaminopyridin (56,6 g) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (102,4 g) a získaná směs se míchá po dobu jedné hodiny. Ke směsi se potom přidá 2-methylbensulfonamid (67,1 g) a reakční směs se míchá po dobu asi 3 dnů. Reakční směs se potom zředí octanem ethylnatým (2,0 l) a promyje 1 N kyselinou chlorovodíkovou (dvakrát) a solankou (3-krát, až do neutrální reakce), přičemž vodné extrakty se zpětně promyjí octanem ethylnatým. Sloučený ethylacetátový roztok se vysuší nad síranem hořečnatým a částečně odpaří, přičemž se získá kaše pevného podílu v octanu ethylnatém (asi 0,5 l), která se přes noc uloží do

ledničky. Po izolaci pevného podílu se získá surový produkt (158,5 g, 88% výtěžek, chromatografií na tenké vrstvě bylo prokázáno, že jde o v podstatě čistý produkt) ve formě světle-
lerůžové pevné látky. Rekrystalizací rozpouštěním v horkém
tetrahydrofuranu (1,5 l), filtrací za horka, zředěním octa-
nem ethylnatým (2,0 l) a odpařením na konečný objem asi 2,5 l
se získá první podíl 4-(5-methoxykarbonyl-1-methylindol-3-
ylmethyl)-3-methoxy-N-(2-methylfenylsulfonyl)benzamidu
(105,5 g, 59% výtěžek) ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 211 až 213 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum (250 MHz, DMSO-d₆):

2,60(s, 3H, ArCH₃),
3,76(s, 3H, NCH₃),
3,82(s, 3H, CO₂CH₃),
3,92(s, 3H, ArOCH₃),
4,04(s, 3H, NCH₃),
7,15(d, 1H),
7,22(s, 1H),
7,38-7,58(m, 6H),
7,75(dd, 1H),
8,03(dd, 1H),
8,17(d, 1H).

(Dva dodatečné podíly (35,5 g, 20 %) a surový produkt (39,5 g)
jsou rovněž získány zahuštěním matečných louhů).

Stupeň c

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

Směs 4-(5-methoxykarbonyl-1-methylindol-3-ylmethyl)-
3-methoxy-N-(2-methylfenylsulfonyl)benzamid (130,0 g),
tetrahydrofuranu (1,0 l) a 1 N vodného roztoku hydroxidu
sodného (1,0 l) se zahřívá přes noc na teplotu asi 60 °C,
načež se ke směsi přidá další množství 1 N hydroxidu sod-
ného (200 ml) a směs se zahřívá po dalších 5 hodin na te-
plotu 60 °C (výhodně, není nezbytné). Ochlazená reakční
směs se okyselí 6 N kyselinou chlorovodíkovou (250 ml) a

extrahuje octanem ethylnatým. Ethylacetátový roztok se potom promyje solankou (třikrát), vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, přičemž se získá pevný produkt, který se vysuší při teplotě 50 °C za vakua k získání 4-(5-karboxy-1-methyl-indol-3-ylmethyl)-3-methoxy-N-(2-methylfenylsulfonyl)benz-amidu (12,9 g, 100% výtěžek, počítáno jako 0,45-hydrát).

Teplota tání: 255 až 257 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum (300 MHz, DMSO-d₆):

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

elementární analýza:

C₂₆H₂₄N₂O₆S . 0,45 H₂O

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	62,37	5,01	5,60
nalezeno	62,60	5,03	5,52.

Methyl-4-(5-methoxykarbonyl-1-methylindol-3-ylmethyl)-3-methoxybenzoát, použitý ve stupni a, může být získán z methylindol-5-karboxylátu a methyl-4-brommethyl-3-methoxybenzoátu, například reakcí v přítomnosti jodidu draselného v dimethylformamidu a následnou methylovací, provedenou například působením hydridu sodného v dimethylformamidu a následně působením jodmethanu.

Příklad 3

Stupeň a

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

Ke směsi (4R,5S)-(+)-4-methyl-5-fenyl-2-oxazolidinonu (3,22 g) a tetrahydrofuranu (35 ml) udržované na teplotě -70°C a pod atmosférou dusíku se přidá 1,625 M n-butyl-lithia (12,31 ml) a získaná směs se míchá po dobu 15 minut. K reakční směsi se potom přidá 2-methyl-4,4,4-trifluorbutyrylchlorid (3,5 g) a směs se míchá po dobu 15 minut při teplotě -70°C a potom ještě jednu hodinu při teplotě 0°C . Reakce se ukončí chloridem amonným a reakční směs se extrahuje octanem ethylnatým. Organická fáze se promyje (nasyčeným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, solankou) a vysuší nad síranem hořečnatým. Odpařením a mžikovou chromatografií, při které se jako eluční soustava použije směs octanu ethylnatého a petroletheru v objemovém poměru na počátku 5:95 a potom 1:9, se získají oba diastereomerní produkty. Rekrystalizací z hexanu při teplotě 20°C se získá (4R,5S)-4-methyl-3-((2R)-2-methyl-4,4,4-trifluorbutyryl)-5-fenyl-2-oxazolidinon (2,37 g, 42% výtěžek) ve formě bezbarvých jehliček.

Teplota tání: $72,5-73,5^{\circ}\text{C}$;

chromatografie na tenké vrstvě (eluční soustava octanu ethylnatého a petrol etheru v objemovém poměru 1:9): $R_f = 0,43$;
hmotové spektrum (CI): 316 (M+H).

Stupeň b

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

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) se při teplotě -20°C a pod dusíkovou atmosférou přidá lithiualuminiumhydrid (10,26 g), načež se směs zahřeje na teplotu 0°C . Po dvou hodinách při teplotě 0°C se ke směsi přidá voda (10,27 ml) 10% (hm./obj.) roztok hydroxidu sodného (10,27 ml) a voda (31 ml) a získaná směs se míchá po dobu 20 minut. Soli se odfiltrují a promyjí destilovaným diethyletherem. Diethyletherový roztok se vysuší nad uhličitanem draselným a zředí pentanem. To má za následek vyloučení (4R,5S)-(+)-4-methyl-5-fenyl-2-oxazoli-

dinonu, který se izoluje filtrací. Zahuštěním filtrátu destilací se získá několik frakcí. Prvními frakcemi (teplota lázně asi 60 °C) jsou pentan a diethylether; druhým sledem frakcí (teplota lázně 60 až 100 °C) je 12 g oleje, který je 40:60-směsí (R)-2-methyl-4,4,4-trifluorbutan-1-olu (počítáno jako 4,8 g alkoholu) a diethyletheru (stanoveno nukleární magnetickorezonanční spektroskopií). 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, CH_3),
1,41(šir.t, 1H, OH),
1,86-2,07(m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$
plus jeden CF_3CH_2),
2,31-2,42(m, 1H, jeden
 CF_3CH_2),
3,49(dd, 1H, jeden CH_2OH),
3,58(dd, 1H, jeden CH_2OH).

Stupeň c

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

K míchané suspenzi (R)-2-methyl-4,4,4-trifluor-1-butanolu (asi 12,0 g), ftalimidu (13,4 g) a trifenylofosfinu (23,7 g) v diethyletheru (asi 6,6 g, viz výše) a bezvodém tetrahydrofuranu (11 ml) se přidá diethylazodikarboxylát (15,4 ml) a směs se přes noc udržuje na okolní teplotě a potom míchá ještě po dobu 8 hodin. Reakční směs se odpaří, k odparku se přidá methylenchlorid a kaše 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-trifluorbutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (17,1 g, 75% výtěžek) ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 45 až 47 °C;

parciální nukleární magnetickorezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3):

1,08(d, 3H, CH_3),
1,94-2,07(m, 1H, CF_3CH_2),
2,14-2,31(m, 1H, CF_3CH_2),
2,36-2,50(m, 1H, CHCH_3),
3,58(dd, 1H, CH_2N),
3,64(dd, 1H, CH_2N).

Stupeň d

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

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) se přidá hydrazinmonohydrát (3,1 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 hodnotu pH 1 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové, načež se zfiltruje. Filtrát se odpaří a zbytek se přečistí sublimací (teplota lázně 170°C , při tlaku 6,6 Pa), přičemž se získá (R)-2-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminhydrochlorid ve formě bílé pevné látky (9,89 g, 88% výtěžek).

Teplota tání: 187 až 191°C ;

parciální nukleární magnetickorezonanční spektrum (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6-D_2$):

1,05(d, 3H, CH_3),
2,06-2,36(m, 2H, CF_3CH_2),
2,36-2,54(m, 1H, CHCH_3),
2,73(dd, 1H, CH_2N),
2,87(dd, 1H, CH_2N),
8,20(šir.s, 2H, NH_2).

Příklad 4

Stupeň a

Nečištěný (R)-4,4,4-trifluor-2-methyl-N-/(S)-1-fenylethyl/-butyramid

Karbonyldiimidazol (22,85 g) se míchá pod atmosférou dusíku v toluenu (80 ml) při okolní teplotě. Potom se z dělicí nálevky po kapkách přidá kyselina 2-methyl-4,4,4-trifluorbutanová (20,0 g), přičemž se udržuje teplota asi 25 °C a dělicí nálevka se potom propláchne toluenem (20 ml). Směs se potom míchá pod dusíkovou atmosférou po dobu 1,5 hodiny. Potom se po kapkách přidá (1S)-fenylethylamin (15,53 g) a dělicí nálevka se opět promyje toluenem (20 ml). Směs se potom za míchání zahřívá na teplotu 80 °C po dobu jedné hodiny. Potom se přidá kyselina chlorovodíková (2 M, 60 ml) s směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu 15 minut. Organická vrstva se oddělí a promyje kyselinou chlorovodíkovou, přičemž se udržuje teplota 80 °C. Přidá se další toluen (175 ml) s směs se zahustí destilací za atmosférického tlaku na objem 265 ml. Přidá se petrolether (rozmezí teploty varu 100 až 120 °C, 265 ml), přičemž se udržuje teplota vyšší než 80 °C. Reakční směs se potom nechá vychladnout na teplotu 42 °C, načež se k ní přidají zárodečné krystaly (R)-4,4,4-trifluor-2-methyl-N-/(S)-1-fenylethyl/butyramidu a směs se udržuje při teplotě 40 °C po dobu jedné hodiny. Směs se potom nechá vychladnout na teplotu 30 °C a míchá se při teplotě 30 °C přes noc. Krystalický produkt se odfiltruje a vysuší při teplotě 65 °C, přičemž se získá (R)-4,4,4-trifluor-2-methyl-N-/(S)-1-fenylethyl/butyramid (25-29 %), který je znečištěn asi 5 % nežádoucího (S)-diastereomeru.

Stupeň b

(R)-4,4,4-trifluor-2-methyl-N-/(S)-1-fenylethyl/butyramid

Nečištěný 4,4,4-trifluor-2-methyl-N-/(S)-1-fenylethyl/butyramid (94(R):6(S)) (5,0 g), připravený metodou, která je analogická s metodou, popsanou ve výše uvedeném stupni a, se rozpustí v průmyslovém methylovaném lihu (18,75 ml) zahříváním za míchání na teplotu zpětného toku.

Potom se ke směsi pomalu přidá voda (18,75 ml), přičemž se pokračuje v zahřívání roztoku na teplotu zpětného toku. Směs se potom zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu dalších 45 minut, načež se nechá vychladnout na okolní teplotu a míchá přes noc. Směs se potom zfiltruje a krystalický produkt se promyje vodou (10 ml) a vysuší při teplotě 65 °C k získání požadovaného produktu (4,45 g, 89% výtěžek). Tento produkt je znečištěn pouze 0,3 % nežádoucího (S)diastereomeru.

Stupeň c

Izolace (S)-4,4,4-trifluor-2-methyl-N-/(S)-1-fenylethyl/-butyramidu z matečných louhů

Matečné louhy (740 ml, obsahují nejvýše 30,45 g 4,4,4-trifluor-2-methyl-N-/(S)-1-fenylethyl/butyramidu) získané postupem, který je analogický s postupem, popsaným ve výše uvedeném stupni a, se zahustí destilací za atmosférického tlaku na objem 100 ml. Potom se přidá petrolether (rozmezí teploty varu 100 až 120 °C) (100 ml) a směs se nechá vychladnout přes noc na okolní teplotu. Směs se potom ochladí na teplotu v rozmezí od 0 do 5 °C a při této teplotě se udržuje po dobu tří hodin, načež se zfiltruje. Krystalický produkt se promyje petroletherem (rozmezí teploty varu 100 až 120 °C) (30 ml, dvakrát) a vysuší při teplotě 65 °C, přičemž se získá 24,8 g (81,4% výtěžek) 4,4,4-trifluor-2-methyl-N-/(S)-1-fenylethyl/butyramidu. Poměr (S)-diastereomeru k (R)-diastereomeru v produktu byl 2:1.

Stupeň d

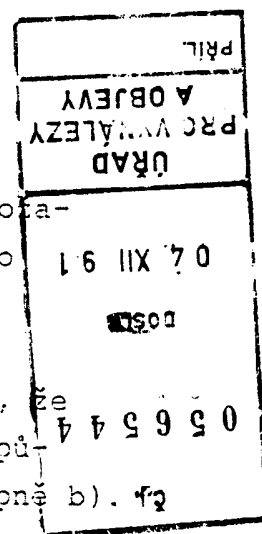
Epimerace izolovaného (S)-4,4,4-trifluor-2-methyl-N-/(S)-1-fenylethyl/butyramidu

10 g 4,4,4-trifluor-2-methyl-N-/(S)-1-fenylethyl/-butyramidu (poměr diastereomerů: 2(S):1(R), připraven meto-

dou, která je analogická s metodou, popsanou ve výše uvedeném stupni c) se rozpustí v tetrahydrofuranu (25 ml) za míchání. Přidá se terc.butoxid draselný (2,02 g) společně s tetrahydrofuranem (5 ml). Získaný roztok se potom míchá po dobu jedné hodiny, během které se dosáhne úplné dosažení rovnováhy mezi oběma diastereomery, což je prokázáno analýzou provedenou vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Potom se za chlazení na teplotu 20 až 25 °C přidá voda. Roztok se potom míchá po dobu 10 minut, načež se přidá toluen (25 ml) a v míchání se pokračuje po dobu dalších 15 minut. Organická vrstva se potom oddělí, promyje vodou (12,5 ml) a zahustí destilací za atmosférického tlaku při teplotě 110 °C. Objem směsi se nastaví na 80 ml přidáním toluenu a směs se zahřívá na teplotu zpětného toku. Ke směsi se potom přidá petrolether (rozmezí teploty varu 100 až 120 °C, 80 ml). Roztok se potom nechá vychladnout na teplotu 40 °C a potom se k němu přidají zárodečné krystaly (R)-4,4,4-trifluor-2-methyl-N-/(S)-1-fenylethyl/butyramidu a směs se potom udržuje na teplotě 40 °C po dobu dvou hodin. Směs se nechá vychladnout na teplotu 30 °C a míchá přes noc. Krystalický produkt se potom odfiltruje, promyje petroletherem (rozmezí teploty varu 100 až 120 °C) a vysuší při teplotě 65 °C, přičemž se získá 3,20 g (32 %) (R)-4,4,4-trifluor-2-methyl-N-/(S)-1-fenylethyl/butyramidu, znečištěného asi 6 % nežádoucího (S)-diastereomeru.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminu nebo jeho adiční soli s kyselinou, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje
 - a) acylaci opticky aktivního aminu kyselinou 2-methyl-4,4,4-trifluorbutanovou nebo jejím reaktivním derivátem za vzniku butyramidu,
 - b) oddělení (R)-diastereomerního butyramidu od (S)-diasteromerního butyramidu a
 - c) převedení (R)-diastereomerního butyramidu na požadovaný (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylamin nebo na jeho adiční sůl s kyselinou.
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že na (S)-diastereomerní butyramid získaný ve stupni b) se působí silnou bází a získaný butyramid se recykluje do stupně b).
3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č e n ý t í m , že silnou bází je alkoxid alkalického kovu, amid alkalického kovu nebo hydroxid alkalického kovu.
4. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, v y z n a č e n ý t í m , že opticky aktivním aminem je alfa-substituovaný benzylamin.
5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, v y z n a č e n ý t í m , že (R)-diastereomerní butyramid se oddělí od (S)-diastereomerního butyramidu krystalizací.
6. Způsob podle nároku 4 nebo 5, v y z n a č e n ý t í m , že (R)-diastereomerní butyramid se převede na požadovaný (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylamin nebo na jeho adiční sůl s kyselinou redukcí odpovídajícího aminu a potom hydrogenolýzou za vzniku požadovaného (2R)-methyl-4,4,4-



trifluorbutylaminu.

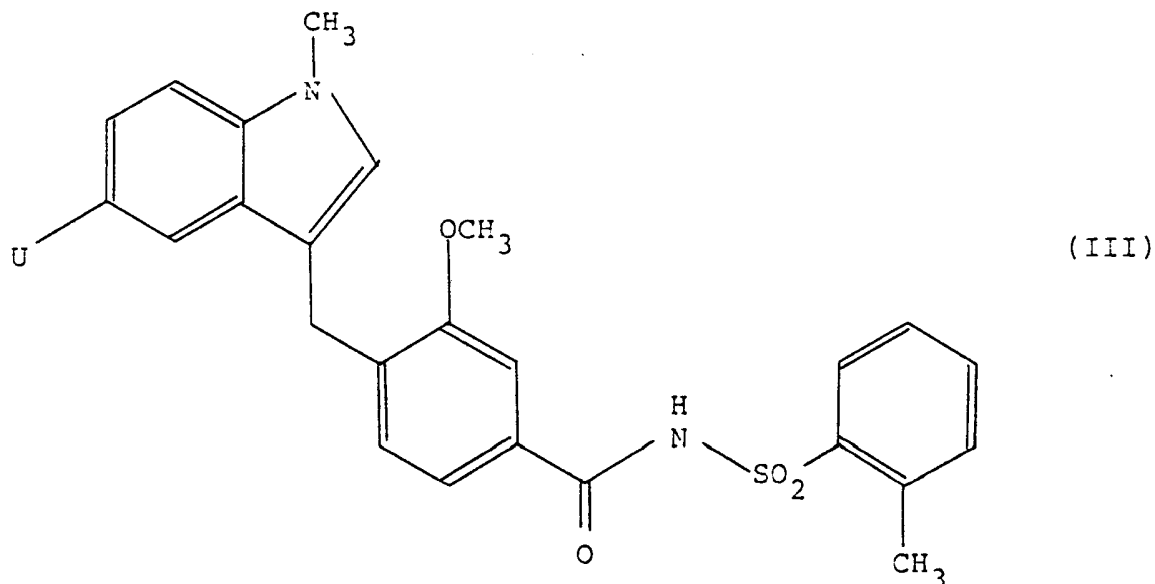
7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č e n ý t í m , že (R)-diastereomerní butyramid se redukuje za použití boranu.

8. 4,4,4-Trifluor-2-methyl-N-/(S)-1-fenylethyl/butyramid.

9. (2R)-Methyl-4,4,4-trifluorbutyl-((1S)-fenylethyl)-amin nebo jeho adiční sůl s kyselinou.

10. Způsob přípravy (R)-4-/5-(N-/4,4,4-trifluor-2-methyl-butyl/karbamoyl)-1-methylindol-3-yl/-3-methoxy-N-o-tolyl-sulfonylbenzamidů, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje

- acylaci opticky aktivního aminu kyselinou 2-methyl-4,4,4-trifluorbutanovou nebo jejím reaktivním derivátem za vzniku butyramidu,
- oddělení (R)-diastereomerního butyramidu od (S)-diastereomerního butyramidu,
- převedení (R)-diastereomerního butyramidu na požadovaný (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylamin nebo na jeho adiční sůl s kyselinou a
- acylaci (2R)-methyl-4,4,4-trifluorbutylaminu nebo jeho adiční soli s kyselinou karboxylovou kyselinou obecného vzorce III



ve kterém U znamená karboxylovou skupinu, nebo jejím re-
aktivním derivátem.

Zastupuje :