

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

516-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11. 08. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 16.08.96, 11.09.96

(31) Číslo prioritní přihlášky: 96/9617188, 96/9618968

(33) Země priority: GB, GB

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 07. 99**

(Věstník č. 7/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/04413**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/07728**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 498/04

C 07 D 209/42

// (C 07 D 498/04,
C 07 D 265:00, C 07 D 209:00)

(71) Přihlášovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:

Fedouloff Michael, Harlow, GB;

Guest David William, Harlow, GB;

Smith Gillian Elizabeth, Harlow, GB;

Strachan John Bryce, Harlow, GB;

(74) Zástupce:

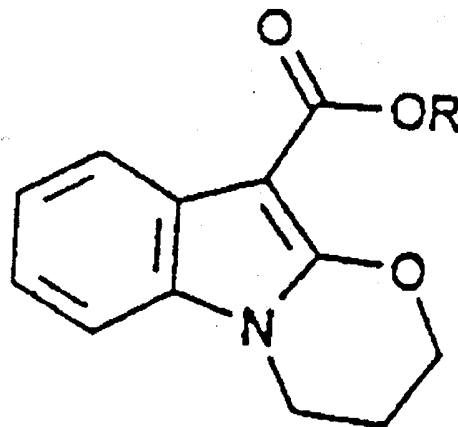
**Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy N-/1-n-butyl-4-piperi-
dyl)methyl/ -3,4-dihydro-2H/1,3/ oxazino
/3,2-a/ indol-10-karboxamidu a jeho solí
a meziprodukty pro tento způsob**

(57) Anotace:

Způsob přípravy karboxamidu nebo jeho
farmaceuticky přijatelné soli, který zahrnuje
reakci N-/1-n-butyl-4-piperidiny/ methyl-
aminu se sloučeninou vzorce /A/, ve kterém
značí R alkyl.



CZ 516-99 A3

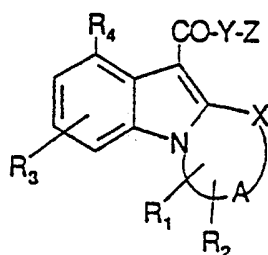
ZPŮSOB PŘÍPRAVY N-[(1-n-BUTYL-4-PIPERIDYL)METHYL-3,4-DIHYDRO-2H-[1,3]OXAZINO[3,2-a]INDOL-10-KARBOXAMIDU A JEHO SOLÍ A MEZIPRODUKTY PRO TENTO ZPŮSOB

Oblast techniky

Tento vynález se vztahuje k novému způsobu syntézy sloučeniny, která má farmakologickou účinnost.

Podstata techniky

WO 93/18036 (SmithKline Beecham plc) popisuje sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, které vykazují antagonistický účinek na 5-HT₄ receptoru:



(I)

ve kterém

X značí atom kyslíku, atom síry, skupinu SO, skupinu SO₂, skupinu CH₂, skupinu CH nebo skupinu NR, kde R je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku;

A značí nasycený nebo nenasycený polymethylenový řetězec, který má 2 až 4 atomy uhlíku;

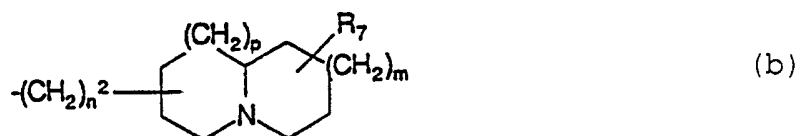
R₁ a R₂ značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R₃ značí atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinu, nitroskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R₄ značí atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

Y značí atom kyslíku nebo NH skupinu;

Z značí podskupinu vzorce (a), (b), nebo (c):



ve kterém

n' je 1, 2, 3 nebo 4;

n^2 je 0, 1, 2, 3 nebo 4;

n^3 je 2, 3, 4 nebo 5;

q je 0, 1, 2 nebo 3;

p je 0, 1 nebo 2;

m je 0, 1 nebo 2;

R_5 značí vodík, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, aralkylovou skupinu nebo R_5 značí skupinu $(CH_2)_z-R_{10}$,

ve které

z je 2 nebo 3,

R_{10} značí kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, phenoxyskupinu,

$C(O)C_{1-6}$ alkylovou skupinu, skupinu COC_6H_5 , $-CONR_{11}R_{12}$,

$NR_{11}COR_{12}$, $SO_2NR_{11}R_{12}$ nebo $NR_{11}SO_2R_{12}$,

kde R_{11} a R_{12} značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R_6 , R_7 a R_8 značí nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a

R_9 značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku;

nebo sloučeninu vzorce (I), ve které vazba $CO-Y$ je nahrazena heterocyklickým bioisosterem;

které vykazují antagonistický účinek na 5-HT₄ receptor.

Příklady zde popsaných alkylů nebo alkyl obsahujících skupin zahrnují skupiny C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ nebo C₁₂ s nerozvětveným řetězcem, s rozvětveným řetězcem nebo cyklickým řetězcem, jak je vhodné. Alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku zahrnují methyl, ethyl, n- a isopropyl, n-, iso-, sek.- a terc.-butyl. Cyklické alkyly zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučeniny vzorce (I) zahrnují adiční soli s kyselinami obsahující běžné kyseliny, jako s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou boritou, kyselinou fosforečnou, kyselinou sírovou a s farmaceuticky použitelnými organickými kyselinami, jako s kyselinou octovou, kyselinou vinnou, kyselinou maleinovou, kyselinou citrónovou, kyselinou jantarovou, kyselinou benzoovou, kyselinou askorbovou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou α -ketoglutarovou, kyselinou α -glycerofosforečnou a kyselinou glukóza-1-fosforečnou.

Příklady farmaceuticky přijatelných solí zahrnují kvartérní deriváty sloučeniny vzorce (I) a rovněž tak sloučeniny kvarternizované sloučeninami R_x-T, kde R_x značí alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku ve fenylové části nebo cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku a T značí radikál odpovídající anionu kyseliny. Vhodné příklady R_x zahrnují methyl, ethyl, n- a iso-propyl; benzyl a fenethyl. Vhodné příklady T zahrnují halogen jako například chlor, brom a jod.

Příklady farmaceuticky přijatelných solí zahrnují rovněž i vnitřní soli jako například N-oxidy.

Sloučeniny vzorce (I), jejich farmaceuticky přijatelné

solí (včetně kvartérních derivátů a N-oxidů) mohou rovněž tvořit farmaceuticky přijatelné solváty jako například hydráty, které jsou zahrnuty vždy, když je zmíněna sloučenina vzorce (I) nebo její sůl.

Příklad 3 popisuje hydrochloridovou sůl vzorce (I):

A značí skupinu $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}_2-$, ve které r je 1;

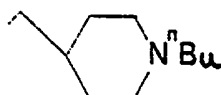
R_1 a R_2 značí atom vodíku;

R_3 značí atom vodíku;

R_4 značí atom vodíku;

Y značí NH skupinu; a

Z značí podskupinu vzorce (a) a její struktura je (i):



(i)

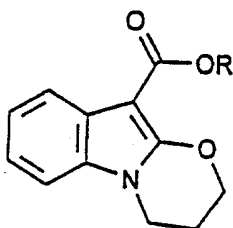
Tato sloučenina je N-[(1-n-butyl-4-piperidiny]methyl-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-karboxamid, SB 207266, (hydrochloridová sůl je SB 207266-A) a byla vyvinuta firmou SmithKline Beecham plc jako účinná složka léku pro terapii syndromu dráždivého tračníku.

Příklad 3 z WO 93/18036 popisuje způsob přípravy SB 207266-A z N-[(1-n-butyl-4-piperidyl)methyl]indol-3-karboxamidu (tj. sloučeninu odpovídající SB 207266, bez oxazinové části), který se nechá reagovat s N-chlorsukcinimidem a 3-brom-1-propanolem a následně se zpracuje s uhličitanem sodným. N-[(1-n-Butyl-4-piperidyl)methyl]indol-3-karboxamid je připraven spojením N-[(1-n-butyl-4-piperidyl)methylaminu s kyselinou indol-3-karboxylovou.

Jiným možným způsobem přípravy SB 207266-A, který byl nyní vynalezen a který vyžaduje použití meziprojektu N-[(1-n-butyl-4-piperidyl)methylaminu v pozdější fázi přípravy a výsledkem, je potom zvýšený výtěžek SB 207266-A, vztaženo k množství meziprojektu, jehož výroba je poměrně nákladná.

Podstata vynálezu

V souladu s tímto vynálezem je zde uveden způsob přípravy sloučeniny SB207266 nebo její farmaceuticky přijatelné soli, ve kterém je zahrnuta reakce N-[(1-n-butyl-4-piperidyl)methylaminu se sloučeninou vzorce (A):



(A)

ve kterém

R značí alkylovou skupinu, jako například methyl nebo ethyl.

Sloučenina vzorce (A), ve kterém R je methyl, se nazývá methyl-[3,4-dihydro-2H-[1,3]-oxazin[3,2-a]indol-10-karboxylát].

Podmínky a reakční činidla pro tuto reakci jsou podobné těm, jež jsou popisovány v literatuře. Směs aminu a esteru ve vhodném rozpouštědle (například toluenu) je zpracována s roztokem trimethylhliníku v toluenu nebo hexanech při teplotě místnosti. Výsledný roztok se potom zahřívá, nejlépe pod

refluxem (112 °C), po dobu čtyř hodin, dokud reakce není skončena. Pak se ochladí na teplotu asi 70 °C a reakce se zastaví opatrným přidáváním vodného roztoku hydroxidu sodného. Vrstva vody se oddělí a směs se promývá ještě jednou hydroxidem sodným a dvakrát vodou, přičemž se stále udržuje teplota okolo 70 °C. Produkt se izoluje tak, jak je popsáno v připojeném příkladu.

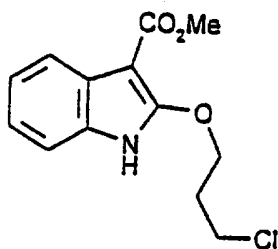
Jiným možným katalyzátorem je $\text{NaH}_2\text{Et}_2\text{Al}$, který je používán podobným způsobem jako AlMe_3 .

Butyllithium je rovněž vhodné, ale je používáno při nižší teplotě a vyžaduje použití dvou ekvivalentů báze a dvou ekvivalentů aminu.

Mechanismus reakce a role katalyzátorů na bázi hliníku a lithia je diskutována v odkazech uvedených dále:

- Použití AlMe_3 : Anwer Basha, Michael Lipton and Steven M. Weinreb, *Tetrahedron Letters*, 48, 4171 (1977).
- Použití $\text{NaH}_2\text{Et}_2\text{Al}$: Tae Bo Sim a Nung Min Yoon, *Synlett.*, 1994, 827.
- Použití butyllithia: Kim-Wenn Yang, Joseph G. Cannon and John G. Rose, *Tetrahedron Letters*, 21, 1791 (1970).

Oxazinoindolová sloučenina vzorce (A) je připravena z odpovídajícího indolu reakcí s N-chlorsukcinimidem a 3-halogenpropanolem, jako je například 3-chlorpropanol nebo 3-brompropanol s následnou cyklizací meziprojektu (B)



(B)

zpracováním s bázi ve vhodném rozpouštědle.

Vhodná rozpouštědla pro cyklizaci zahrnují aceton a toluen, vhodné báze zahrnují uhličitán draselný a vodný hydroxid sodný.

Použití vodného roztoku hydroxidu sodného, a to ani při teplotě 80 °C, nevede k signifikantní hydrolýze esteru.

V případě použití toluenu a vodného hydroxidu sodného, může být přidán katalyzátor fázového přenosu (například tetrabutylamoniumbromid), který vede k urychlení reakce a umožní ji uskutečnit za nižší teploty.

Meziprodukt vzorce (B) může být použit buď ve formě surového oleje nebo může být izolován jako pevná bílá krystalická látka a potom cyklizován v kvantitativním výtěžku za vzniku roztoku sloučeniny vzorce (A) ve vhodném rozpouštědle (například toluenu) pro spojení s aminem.

Sloučeniny vzorce (A) a (B) jsou nové a tvoří aspekt vynálezu.

Následující příklad ilustruje vynález. Následující popis ilustruje způsob přípravy meziproduktu vzorce (A).

Příklady provedení vynálezu

Příklad

- i) Příprava N-[(1-ⁿ-butyl-4-piperidiny)l)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-karboxamidu [SB 207266]

Metoda A

Toluen (85 litrů) se azeotropicky suší v reaktoru profukovaném argonem, ochladí se na teplotu 10 °C a potom se přidá roztok trimethylhliníku v toluenu (18,57 kg; 16,7 % hmotnostních; 43 mol). K tomuto se při teplotě 20 °C až 24 °C přidává roztok 1-n-butyl-4-piperidinylmethylaminu (7,39 kg; čistota 99,4 %; 42,7 mol) v toluenu (22 litrů) po dobu více než 43 minut. Methyl-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-karboxylát (9,65 kilogramu; čistota 98,9 %; 41,3 mol) se přidá v jedné dávce a reakční směs se poté zahřívá pod refluxem při 112 °C po dobu 4 hodin a 10 minut a po této době se zjistí HPLC analýzou je-li reakce skončena. 10% roztok hydroxidu sodného (52,2 litru), připravený z 32 % hmotnostních hydroxidu sodného (24 litrů) a vody (80 litrů) se opatrně přidává po dobu více než 16 minut při teplotě v rozmezí 60 °C až 70 °C. Výsledná směs se zahřeje na teplotu 70 °C až 80 °C a oddělí se vodná vrstva. Toluenová vrstva se promývá 10% hydroxidem sodným (52,2 litru) a následně se dvakrát promývá vodou (jedno promývání 29 litrů). Toluenová vrstva se ochladí a zředí hexanovou frakcí (133 litrů), aby produkt krystaloval. Po celonočním ochlazení na teplotu okolo 2 °C se produkt shromáždí filtrací, promývá na filtru hexanem (21 litrů) a suší přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C za vzniku SB-207266, dávky 207266-HP8 (12,26 kilogramu; čistota 94,5 %; 75,9 %).

Metoda B

1,6-Molární roztok butyllithia v hexanu (1,4 ml) se přidává do toluenu (2 ml) o teplotě 10 °C. Potom se přidá roztok 1-n-butyl-4-piperidinylmethylaminu (0,38 g) v toluenu (3 ml) a směs se míchá po dobu 5 minut. Poté se přidá roztok methyl-[3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-karboxylátu] (0,23 g) v horkém toluenu (5 ml) a směs se míchá 5 minut při teplotě -10 °C. Dále se směs zředí 1000 ml acetonitrilu: vodní

a poměrná zkouška roztoku prokazuje obsah 343 mg SB-207266 (93% výtěžek).

Metoda C

Směs methyl-[2-(3-chlorpropoxy)-indol-3-karboxylátu] (100 g; 0,37 mol), vodného roztoku hydroxidu sodného (38 ml; 10,8-molární; 0,4 mol), vody (38 ml) a tetrabutylamonium bromidu (6 g; 0,019 mol) v toluenu (1000 ml) se míchá při teplotě 50 °C až 60 °C po dobu asi jedné hodiny. Po se přidá voda (120 ml) a vrstva vody se odstraní. Organická vrstva se promývá vodou (120 ml) a suší azeotropickou destilací toluenu (250 ml) za vzniku bezvodého roztoku methyl-[3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-karboxylátu] v toluenu. Tento roztok se ochladí na teplotu místnosti a postupně se zpracuje roztokem 1-butyl-4-piperidinylmethylaminu (66,8 g; 0,39 mol) v toluenu (200 ml) a poté roztokem trimethylhliníku v toluenu (196 ml; 2,0-molární; 0,39 mol). Směs se zahřívá pod refluxem a míchá po dobu tří hodin. Reakce se přeruší opatrným přidáním vodného roztoku hydroxidu sodného (460 ml, 10 % (hmotnost/objemových)) a potom se promývá jednou vodným roztokem hydroxidu sodného (460 ml, 10 objemových procent) a dvakrát vodou (každé promývání 275 ml), přičemž teplota je udržována okolo 70 °C. Přidá se toluen (200 ml) a výsledný roztok se suší azeotropickou destilací toluenu (200 ml) při teplotě okolo 55 °C a sníženém tlaku. Potom se přidá hexan (1400 ml) a výsledná suspenze se asi na jednu hodinu ochladí na teplotu okolo 0 až 5 °C. Pevná látka se izoluje filtrací a nechá se sušit ve vakuu na produkt, N-[(1-n-butyl-4-piperidinyl) methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-karboxamid (114,7 g; 83 %) ve formě pevné bílé krystalické látky.

- ii) Příprava N-[(1-n-butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-karboxamidhydrochloridu

[SB-207266-A]

Metoda A

N-[(1-n-Butyl-4-piperidiny)lmethyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-karboxamid (SB-207266) (12,26 kg; čistota 94,5 %; 31,35 mol) se rozpustí v acetonu (70,5 litru) při teplotě 41 °C. Bezvodá kyselina chlorovodíková v propan-2-olu (8,98 litrů; 3,86-molární; 34,7 mol), připravená rozpuštěním plynného chlorovodíku (3,1 kg) v propan-2-olu (20 litrů), se přidává po dobu více než 8 minut, přičemž teplota může dosáhnout 57 °C. Potom se směs ochladí na teplotu 4 °C a míchá při teplotě od 2 °C do 4 °C po dobu dvou hodin. Precipitát se odfiltruje, promyje studeným acetonem (25 litrů) a suší při atmosferickém tlaku a při teplotě 40 °C až 50 °C po dobu 17 hodin za vzniku surového produktu jako pevné bílé látky (12,94 kg; 96,1%). Surový produkt (12,94 kg) se rozpustí v horkém ethanolu (107 litrů) a filtruje přes celit a filtrační lóže se promyje dalším horkým ethanolem (18 litrů). Filtrát se zahřeje na 75 °C a přidá se horký filtrovaný hexan (68 litrů). Směs se ochladí na 19 °C na dobu více než čtyři hodiny, poté na teplotu 4 °C a pak se přes noc míchá při teplotě 1 °C. Pevná bílá krystalická látka se odfiltruje, promyje směsí studeného ethanolu a hexanu v poměru 1:1 (27 litrů) a suší ve vakuu při 50 °C po dobu 23 hodin za vzniku SB-207266-A (12,36 kg; 96,2 % z SB-207266). Tato se potom drtí střední rychlostí a urychluje se kladivem v hrotovém rozmělnovacím mlýnu přes síto s velikostí ok 3,175 x 3,175 mm² (0,125 x 0,125 palců čtverečních). Nakonec se izoluje 12,3 kg (95,8 % ze SB-207266) jemného homogenního bílého prášku.

Metoda B

N-[(1-n-Butyl-4-piperidiny)lmethyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-karboxamid (SB-207266) (100 g; 0,27

mol) se rozpustí v ethanolu (870 ml) a výsledný roztok se filtruje za účelem odstranění částic. Bezvodá kyselina chlorovodíková v ethanolu (83 ml; 3,6-molární; 0,30 mol) se přidá za účelem vysrážení produktu z roztoku. Suspenze se zahřeje, aby se pevná látka znovu rozpustila a přidá se hexan (550 ml). Po ochlazení na teplotu místnosti se směs dále ochlazuje na 0 °C až 5 °C a při této teplotě se míchá po dobu dvou hodin. Pevná látka se izoluje filtrací a suší ve vakuu při teplotě okolo 40 °C na produkt, N-[(1-n-butyl-4-piperidiny)-methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-karboxamid-hydrochlorid (102,8 g) 94% výtěžek.

Popis

Příprava methyl-[3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-karboxylátu]

Metoda A

Roztok 3-chlorpropanolu (14,74 kg; čistota 98,4 %; 153,4 mol) v dichlormethanu (68 litrů) se ochladí na -17 °C. Ve druhé nádobě se dichlormethan (68 litrů), methyl indol-3-karboxylát (13,5 kg; čistota 99,8%; 76,9 mol) a 1,4-diazabicyklo[2,2,2]-oktan (4,75 kg; předpokládaná čistota 100 %; 42,3 mol) ochladí na teplotu 0 °C. Do druhé nádoby se přidá N-chlorsukcinimid (11,3 kg; čistota 99,5 %; 84,2 mol) a při teplotě 0 °C se míchá po dobu deseti minut. Mezitím se do první nádoby přidá kyselina methansulfonová (0,59 litru; čistota 99,7 %; 6,14 mol). Roztok z druhé nádoby se přidává do první nádoby po dobu více než 49 minut při teplotě od -15 °C do 3 °C a výsledná směs se míchá dalších 31 minut při teplotě od -5 °C do 0 °C. Během doby delší než 14 minut se přidává 10% roztok uhličitane sodného (147 litrů), který se připravil z uhličitane sodného (42,2 kg; 398 mol) a reakční vody. Organická vrstva se oddělí a

dvakrát se promývá 10% roztokem uhličitanu sodného (jedno promývání 147 litrů). Organická vrstva se potom nechá sušit bezvodým síranem sodným, filtruje a odpaří při sníženém tlaku a teplotě nižší než 30 °C. Získaný koncentrát se rozpustí v acetonu (101 litrů) o teplotě okolo 18 °C a přidá se uhličitan draselný (14,9 kg). Směs se míchá při teplotě od 18 °C do 28 °C po dobu 18 hodin. Analýzou se prokáže, že reakce je skončena. Anorganické soli se odfiltrují, filtrát se odpaří při sníženém tlaku a při teplotě nižší než 30 °C a poté se rozpustí v dichlormethanu (101 litrů). Roztok dichlormethanu se dvakrát promývá 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (jedno promývání 85 litrů), který se získal z hydrogenuhličitanu sodného (8,3 kg) a vody (167 litrů), a potom se suší bezvodým síranem sodným. Po filtraci se filtrát odpaří při sníženém tlaku a výchozí teplotě 95 °C a zředí se toluenem (12 litrů). Toluenový roztok se ochladí, aby produkt krystaloval a ochlazování pokračuje přes noc k teplotě okolo 0 °C. Produkt se shromáždí filtrací, na filtru se promývá toluenem (7 litrů) o teplotě 0 °C a vysuší ve vakuu při 30 °C po dobu 21 hodin za vzniku sloučeniny uvedené v názvu (9,654 kg; čistota 98,9%; 53,7%).

Metoda B

Roztok 3-chlorpropanolu (142,47 g; 1,51 mol) v dichlormethanu (1200 ml) se ochladí na teplotu -20 °C. Ve druhé nádobě se dichlormethan (1300 ml), methyl-indol-3-karboxylát (240 g; 1,37 mol) a 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan (84,52 g; 0,75 mol) ochladí na 0 °C. Do druhé nádoby se přidá N-chlorsukcinimid (201,22 g; 1,51 mol) a při teplotě 0 °C se míchá po dobu 10 minut. Mezitím se do první nádoby přidá kyselina methansulfonová (10,56 ml). Roztok z druhé nádoby se přidá k roztoku v první nádobě, přičemž teplota je udržována nižší než asi 0 °C a výsledná směs se míchá další dvě a půl hodiny při teplotě v rozmezí -5 °C až 0 °C. Poté se přidá 10%

roztok uhličitanu sodného (2500 ml) a míchá se. Organická vrstva se oddělí a dvakrát se promývá 10% roztokem uhličitanu sodného (jedno promývání 2500 ml). Organická vrstva se suší bezvodým síranem sodným, filtruje a odpaří při sníženém tlaku. Koncentrát se trituruje s ethylacetátem (120 ml) a směs se při teplotě 0 °C míchá po dobu asi jedné hodiny. Výsledná pevná látka se filtruje, promývá se malým množstvím ethylacetátu a vysuší ve vakuu za vzniku methyl-[2-(3-chlorpropoxy)indol-3-karboxylátu] (202,5 g) jako pevné bílé krystalické látky, 55% výtěžnost.

Směs methyl-[2-(3-chlorpropoxy)indol-3-karboxylátu] (81,5 g; 0,304 mol), vodného roztoku hydroxidu sodného (31 ml; 10,8-molárního; 0,335 mol), vody (31 ml) a tetrabutylamoniumbromidu (4,9 g; 0,015 mol) v toluenu (815 ml) se míchá při teplotě 50 °C až 60 °C po dobu asi 45 minut. Vodná vrstva se odstraní a organická vrstva se dvakrát promývá vodou (jedno promývání 100 ml). Výsledný toluenový roztok se suší azeotropickou destilací rozpouštědla (265 ml) při sníženém tlaku (16 kPa, 160 milibarů) a při teplotě 60 °C za vzniku bezvodého roztoku sloučeniny uvedené v nadpisu v toluenu.

Metoda C

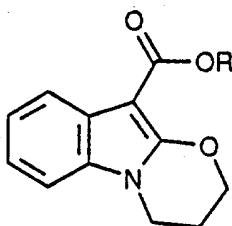
Roztok 3-chlorpropanolu (142,47 gramu; 1,51 mol) v dichlormethanu (1200 ml) se ochladí na teplotu -20 °C. Ve druhé nádobě se dichlormethan (1300 ml), methyl-[indol-3-karboxylát] (240 g; 1,37 mol) a 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan (84,52 g; 0,75 mol) ochladí na teplotu 0 °C. Do druhé nádoby se přidá N-chlorsukcinimid (201,22 g; 1,51 mol) a při teplotě 0 °C se míchá po dobu 10 minut. Mezitím se do první nádoby přidá kyselina methansulfonová (10,56 ml). Roztok z druhé nádoby se přidá k roztoku v první nádobě, přičemž teplota je udržována níže než 0 °C a výsledná směs se míchá další dvě a půl hodiny

při teplotě v rozmezí $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Poté se přidá 10% roztok uhličitanu sodného (1250 ml) a směs se míchá po dobu 30 minut. Organická vrstva se oddělí a promývá se jednou 10% roztokem uhličitanu sodného (1250 ml) a jednou vodou (1250 ml).

Organická vrstva se suší bezvodým síranem sodným, filtruje a odpaří při sníženém tlaku. Koncentrát se trituruje v toluenu (400 ml) a směs se míchá při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu asi jedné hodiny. Výsledná pevná látka se filtruje, promývá se toluenem a suší se ve vakuu na methyl-[2-(3-chlorpropoxy)indol-3-karboxylát] (245,5 g) jako pevnou bílou krystalickou látku, 67% výtěžnost.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy N-[(1-n-butyl-4-piperidyl)methyl-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-karboxamidu (SB 207266) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, vyznačující se tím, že zahrnuje reakci N-(1-n-butyl-4-piperidiny)metylaminu se sloučeninou vzorce (A):



(A)

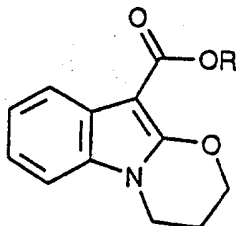
ve kterém R značí alkyl.

2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že R značí methyl nebo ethyl.

3. Způsob podle nároků 1 a 2, vyznačující se tím, že reakce se katalyzuje katalyzátorem na bázi hliníku nebo lithia.

4. Způsob podle nároku 3, vyznačující se tím, že katalyzátorem je trimethylhliník.

5. Sloučenina vzorce (A):

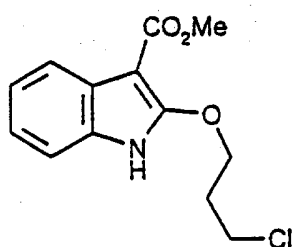


(A)

ve kterém R značí alkyl.

6. Methyl-[3,4-dihydro-2H-[1,3]-oxazino[3,2-a]indol-10-karboxylát].

7. Sloučenina vzorce (B):



(B)