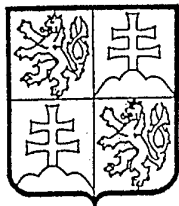


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 276 468

(21) Číslo přihlášky : 6891-88.D
(22) Přihlášeno : 19 02 87
(30) Prioritní data : 21 02 86 - DE - 86/3605566
(40) Zveřejněno : 14 11 90
(47) Uděleno : 24 04 92
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 17 06 92

(13) Druh dokumentu : B6
(51) Int. Cl.⁵ :
C 07 D 209/82
C 07 D 209/94
C 07 D 209/56

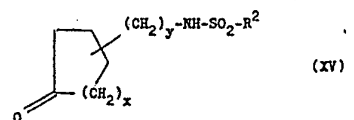
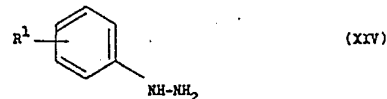
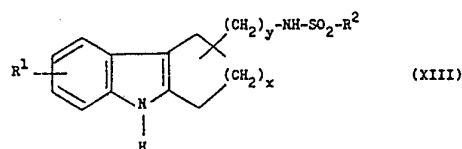
(73) Majitel patentu : BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, LEVERKUSEN (DE)

(72) Původce vynálezu : BÖSHAGEN HORST dr., HAAN, ROSENRETER
ULRICH dr., WUPPERTAL, LIEB FOLKER dr.,
LEVERKUSEN, OEDIGER HERMANN dr., KÖLN,
SEUTER FRIEDEL dr., PERZBORN ELISABETH dr.,
WUPPERTAL, FIEDLER VOLKER-BERND dr.,
LEVERKUSEN (DE)

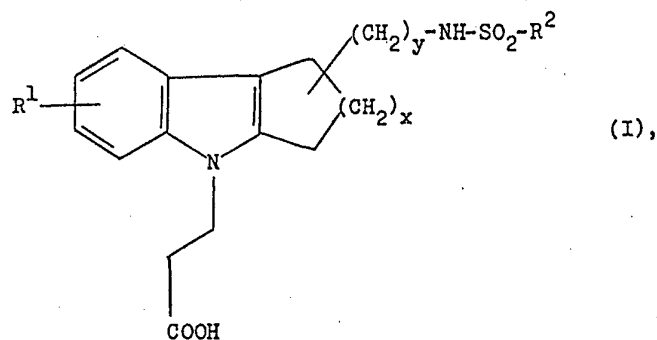
(54) Název vynálezu : Způsob výroby nových /fenylsulfonamidoalkyl/
a /fenylsulfonamido/cykloalkano/1,2-b/indolů

(57) Anotace :

Nové sloučeniny vzorce XIII, ve kterém R^1 znamená vodík, fluor, chlor nebo methyl, R^2 znamená fenyl, který je popřípadě jednou nebo dvakrát substituován halogenem nebo trifluormethylovou skupinou, x znamená číslo 1 nebo 2 a y znamená číslo 0 nebo 1, se připravují tím, že se na fenylhydraziny vzorce XIV působí cykloalkanosulfonamidy vzorce XV v přítomnosti inertních rozpouštědel, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru. Vyráběné sloučeniny slouží jako meziprodukty pro výrobu farmakologicky účinných cykloalkano[1,2-b] indolsulfonamidů.



Vynález se týká způsobu výroby nových [fenylsulfonamidoalkyl]- a [fenylsulfonamido]cykloalkano[1,2-b]indolů, které se používají jako meziprodukty při výrobě nových, farmaceuticky účinných, cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidů obecného vzorce I

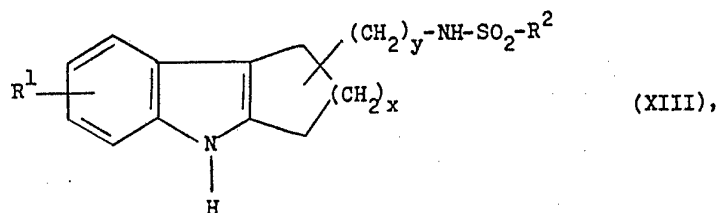


ve kterém

- R^1 znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru nebo methylovou skupinu,
 R^2 znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě jednou nebo dvakrát substituována atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou,
 x znamená číslo 1 nebo 2 a
 y znamená číslo 0 nebo 1,

které se mohou vyskytovat v isomerní formě nebo ve formě odpovídajících solí.

Nové [fenylsulfonamidoalkyl]- a [fenylsulfonamido][1,2-b]indoly, které se vyrábějí postupem podle tohoto vynálezu, odpovídající obecnému vzorci XIII



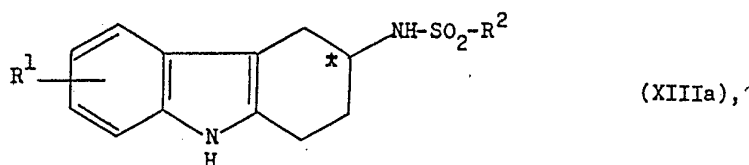
ve kterém

- R^1 znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru nebo methylovou skupinu,
 R^2 znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě jednou nebo dvakrát substituována atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou,
 x znamená číslo 1 nebo 2 a
 y znamená číslo 0 nebo 1,

a popřípadě v isomerní formě slouží jako meziprodukty pro výrobu výše zmíněných cykloalkano[1,2-b]indolsulfonamidů obecného vzorce I.

Nové [fenylsulfonamidoalkyl]- a [fenylsulfonamido]cykloalkano[1,2-b]indoly obecného vzorce XIII mají několik asymetrických atomů uhlíku a mohou se tudíž vyskytovat v různých stereochemických formách. Pod rozsah předmětu tohoto vynálezu spadá jak způsob výroby jednotlivých isomerů, tak i způsob výroby jejich směsí.

Jako příklad enantiomerně čistých [fenylsulfonamidoalkyl] a [fenylsulfonamido]cyklohexano[1,2-b]indolů lze uvést sloučeniny dále uvedeného obecného vzorce XIIIa



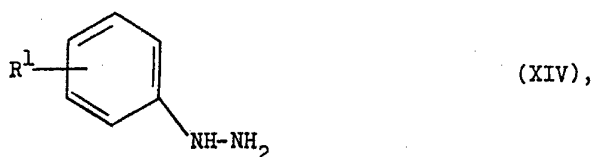
ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam.

Tyto sloučeniny jsou rovněž nové a jejich příprava spadá pod rozsah tohoto vynálezu.

Atomem halogenu se rozumí obecně atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, výhodně fluoru, chloru nebo bromu. Zvláště výhodně představuje atom halogenu atom fluoru nebo atom chloru.

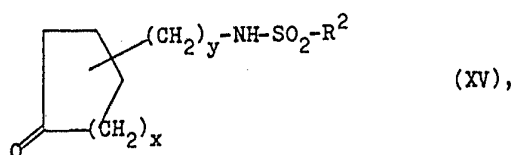
Předmětem vynálezu je způsob výroby nových [fenylsulfonamidoalkyl]- a [fenylsulfonamido]cykloalkano[1,2-b]indolů obecného vzorce XIII, který spočívá v tom, že se na fenyldiaziny obecného vzorce XIV



ve kterém

R^1 má shora uvedený význam,

působí cykloalkanonsulfonamidy obecného vzorce XV

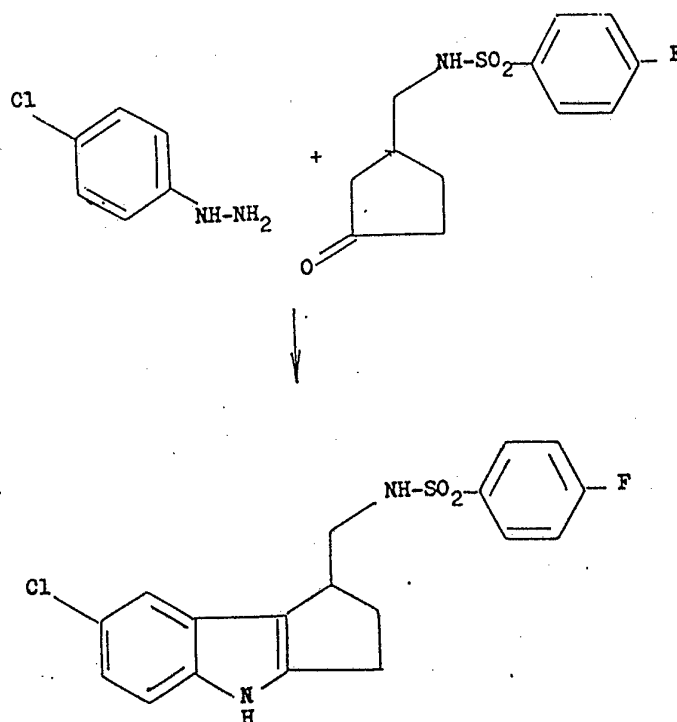


ve kterém

R^2 , x a Y mají shora uvedený význam,

v přítomnosti inertních rozpouštědel, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru.

Výrobu [fenylsulfonamidoalkyl]- a [fenylsulfonamido]cykloalkano[1,2-b]indolů obecného vzorce XIII postupem podle tohoto vynálezu lze objasnit následujícím reakčním schématem



Rozpouštědly pro postup podle vynálezu mohou zde být inertní organická rozpouštědla, která se za reakčních podmínek nemění. K těm náleží výhodně alkoholy, jako například methanol, ethanol, n-propanol, isopropylalkohol, glykol, ethery, jako například diethylether, dioxan, tetrahydrofuran, glykolmono- nebo -dimethylether, halogenované uhlovodíky, jako di-, tri- nebo tetrachlormethan, dichlorethylen, trichlormethylen, ethylacetát, toluen, acetonitril, ledová kyselina octová, hexamethyltriamid fosforečné

kyseliny, pyridin a aceton. Samozřejmě je také možno používat směsí těchto rozpouštědel.

Jako katalyzátory pro postup podle vynálezu se hodí obvyklé kyseliny, popřípadě Lewisovy kyseliny. Sem náleží výhodně anorganické kyseliny, jako chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, sírová kyselina nebo organické kyseliny, jako karboxylové kyseliny nebo sulfonové kyseliny, například octová kyselina, methansulfonová kyselina, toluensulfonová kyselina, nebo Lewisovy kyseliny, jako například chlorid zinečnatý, bromid zinečnatý nebo bortrifluorid-etherát.

Postup podle vynálezu se obecně provádí v rozsahu teplot od 0 °C do 200 °C, výhodně od 20 °C do 150 °C. Postup podle vynálezu se obecně provádí při atmosférickém tlaku. Je rovněž možné pracovat za sníženého tlaku nebo za zvýšeného tlaku (například v rozmezí od 0,05 do 0,5 MPa).

Obecně se hydrazin používá v množství 1 až 3 mol, výhodně 1 až 1,5 mol, vztaheno na keton.

Jako fenylylhydraziny obecného vzorce XIV, které slouží jako výchozí látky pro postup podle vynálezu, se používají například následující sloučeniny:

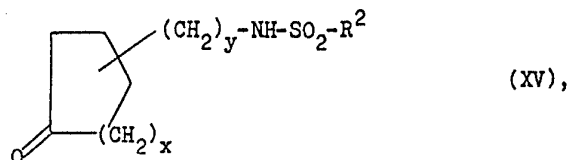
fenylhydrazin, 4-chlorfenylhydrazin, 4-fluorfenylhydrazin, 4-methylfenylhydrazin.

Jako ketony obecného vzorce XV, které se používají rovněž jako výchozí látky pro postup podle vynálezu, přicházejí v úvahu například následující sloučeniny:

3-(fenylsulfonamidomethyl)cyklopentanon,
3-(fenylsulfonamidomethyl)cyklohexanon,
4-(fenylsulfonamidomethyl)cyklohexanon,
3-(fenylsulfonamido)cyklopentanon,
3-(fenylsulfonamido)cyklohexanon,
4-(fenylsulfonamido)cyklohexanon,
3-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanon,
3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanon,
3-(fenylsulfonamidomethyl)cyklopentanon,
3-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklohexanon,
3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklohexanon,
4-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklohexanon,
4-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklohexanon,
3-(4-chlorfenylsulfonamido)cyklopentanon,
3-(4-fluorfenylsulfonamido)cyklopentanon,
3-(4-chlorfenylsulfonamido)cyklohexanon,
3-(4-fluorfenylsulfonamido)cyklohexanon,
4-(4-chlorfenylsulfonamido)cyklohexanon a
4-(4-fluorfenylsulfonamido)cyklohexanon.

Fenylhydraziny obecného vzorce XIV, které se používají jako výchozí látky, jsou známé nebo se mohou vyrábět známými metodami (srov. Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", X/2, str. 1, 123, 693).

Cykloalkanonsulfonamidy obecného vzorce XV

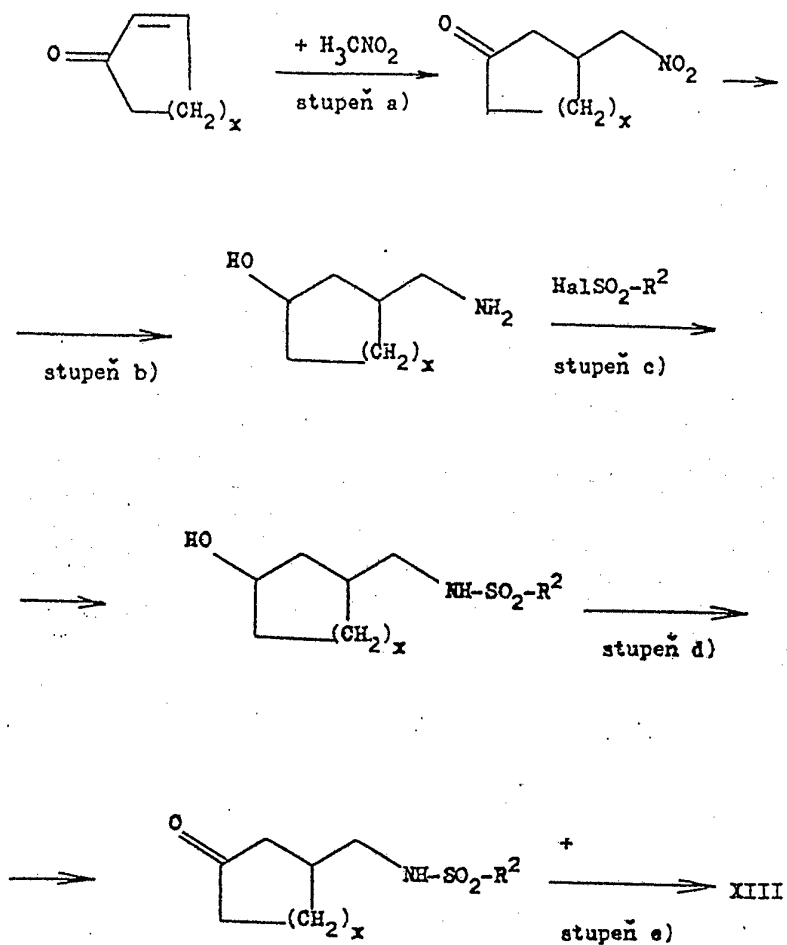


ve kterém

x , y a R^2 mají shora uvedené významy,

které se rovněž používají jako výchozí látky pro postup podle vynálezu, jsou novými sloučeninami. Způsob výroby těchto sloučenin se popisuje v popise vynálezu k čs. patentu č. 276 469.

Výrobu [fenylsulfonamidoalkyl]- a [fenylsulfonamido]cykloalkano[1,2-b]indolů je možno znázornit následujícím reakčním schématem:



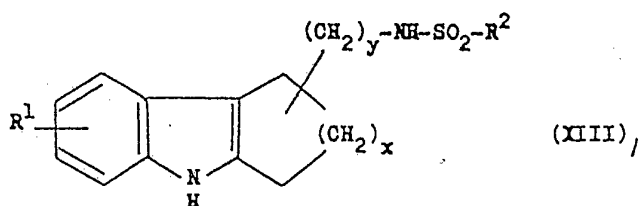
V prvním stupni a) se cykloalkenony uvádějí v reakci v inertních rozpouštědlech, jako v alkoholech, například v methanolu, ethanolu, propanolu nebo v etherech, například v diethyletheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, nebo v chlorovaných uhlovodících, například v methylenchloridu, chloroformu nebo tetrachlormethanu, v přítomnosti bází, jako například hydridu sodného, methoxidu sodného nebo methoxidu draselného, ethoxidu sodného nebo ethoxidu draselného, terc. butoxidu draselného, 1,5-diazabicyklo [4,3,0]non-5-enu, 1,5-diazabicyklo [5,4,0] undec-5-enu, pyridinu nebo triethylaminu s nitroderiváty, jako nitromethanem, při teplotách v rozmezí od 0 °C do 100 °C za vzniku odpovídajících nitroderivátů.

Ve stupni b) se nitroderiváty redukují v inertním rozpouštědle, jako v etherech, například v tetrahydrofuranu, dioxanu nebo diethyletheru, v přítomnosti redukčního činidla, jako hydridů, například lithiualuminiumhydridu, $\text{Na} [\text{Al}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2]$ nebo diisobutylaluminiumhydridu při teplotách v rozsahu od -20 °C do +60 °C za vzniku cykloalkanolů.

Ve stupni c) se převedou cykloalkanoly působením halogenidů sulfonové kyseliny v inertních rozpouštědlech, jako v etherech, například v dioxanu, tetrahydrofuranu nebo diethyletheru, nebo v chlorovaných uhlovodících, jako v methylenchloridu, chloroformu nebo tetrachlormethanu nebo v ethylacetátu nebo pyridinu, popřípadě v přítomnosti bází, jako 1,5-diazabicyklo [4,3,0]non-5-enu, 1,5-diazabicyklo [5,4,0]undec-5-enu, pyridinu nebo triethylaminu při teplotách od -20 °C do +60 °C na sulfonamidy.

Ve stupni d) se sulfonamidy oxidují v inertních rozpouštědlech, jako ve vodě, ledové kyselině octové, acetonu, pyridinu nebo v jejich směsích působením oxidačních činidel, jako chromových sloučenin, například oxidu chromového, dvojchromanu draselného, dvojchromanu sodného, při teplotách od -20 °C do +100 °C za vzniku cykloalkanonsulfonamidů.

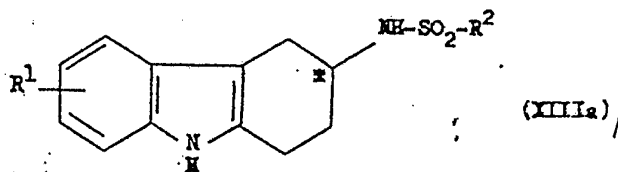
Ve stupni e) se cykloalkanonsulfonamidy (XV) a hydraziny obecného vzorce XIV uvádějí v reakci způsobem popsáným shora za vzniku odpovídajících [benzensulfonamidoalkyl]cykloalkano[1,2-b]indolů obecného vzorce XIII



ve kterém

R^1 , R^2 , x a y mají shora uvedený význam.

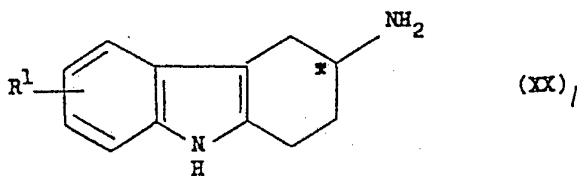
Enantiomerně čisté [bensulfonamido]cyklohexano[1,2-b]indoly obecného vzorce XIIIa



ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,
jsou rovněž novými sloučeninami.

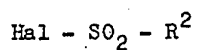
Enantiomerně čisté [benzensulfonamido]cyklohexano[1,2-b]indoly obecného vzorce XIIIa se podle tohoto vynálezu připravují tím, že se uvádějí v reakci enantiomerně čisté cyklohexano[1,2-b]indolaminy obecného vzorce XX



ve kterém

R^1 má shora uvedený význam,

s halogenidy sulfonové kyseliny obecného vzorce XVII



(XVII),

ve kterém

R^2 má shora uvedený význam a

Hal znamená fluor, chlor, brom, jod, výhodně chlor nebo brom,

v přítomnosti inertních rozpouštědel, popřípadě v přítomnosti báze.

Jako rozpouštědla pro tento postup se hodí obvyklá organická rozpouštědla, která se za reakčních podmínek nemění. K těm náleží výhodně ethery, jako diethylether, dioxan, tetrahydrofuran, glykoldimethylether, nebo uhlovodíky, jako benzen, toluen,

xylen, hexan, cyklohexan, nebo ropné frakce, nebo halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, trichlormethan, tetrachlormethan, dichlorethylen, trichlorethylen, nebo chlorbenzen, nebo ethylacetát, triethylamin, pyridin, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, hexamethyltriamid fosforečné kyseliny, acetonitril, aceton nebo nitromethan. Je rovněž možné používat směsí uvedených rozpouštědel.

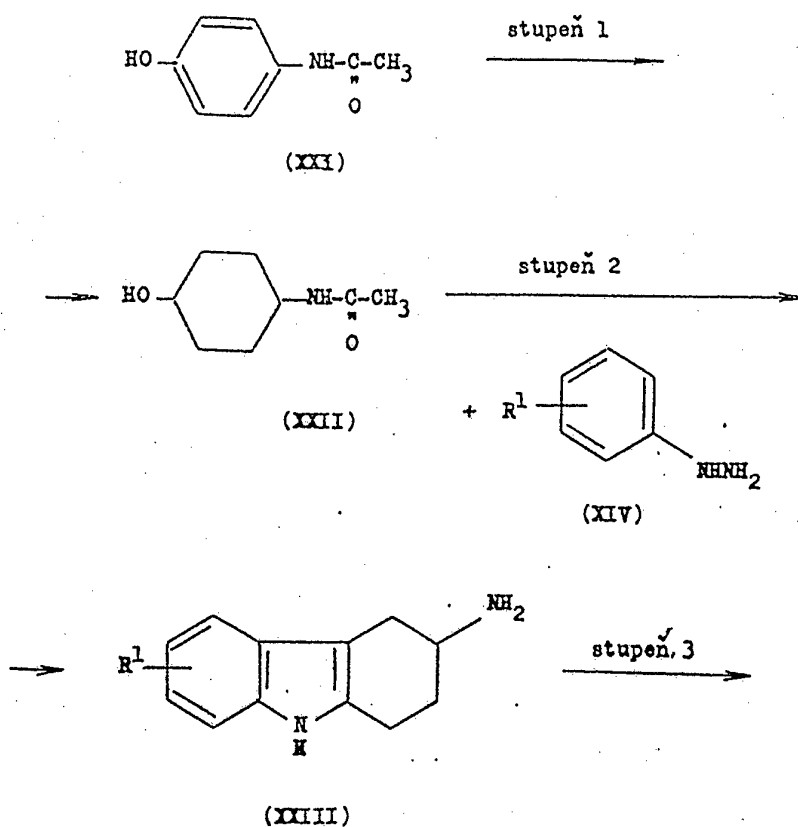
Bázemi pro tento postup mohou být obvyklé báze sloučeniny. K těm náleží výhodně hydroxidy alkalických kovů nebo hydroxidy kovů alkalických zemin, jako hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid barnatý, nebo hydridy alkalických kovů, jako hydrid sodný, nebo uhličitany alkalických kovů nebo uhličitany kovů alkalických zemin, jako uhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán vápenatý, nebo alkoxidy alkalických kovů, jako například methoxid sodný, ethoxid sodný, methoxid draselný, ethoxid draselný nebo terc. butoxid draselný, nebo amidy alkalických kovů, jako lithiumdiisopropylamid, nebo amid lithný, nebo organické aminy, jako ethyldiisopropylamin, benzyltrimethylamoniumhydroxid, tetrabutylamoniumhydroxid, pyridin, dimethylaminopyridin, triethylamin, N-methylpiperidin, 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-en nebo 1,5-diazabicyklo[5,4,0]undec-5-en.

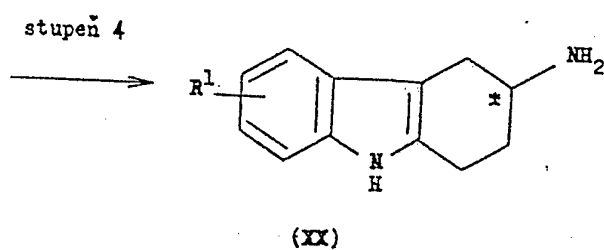
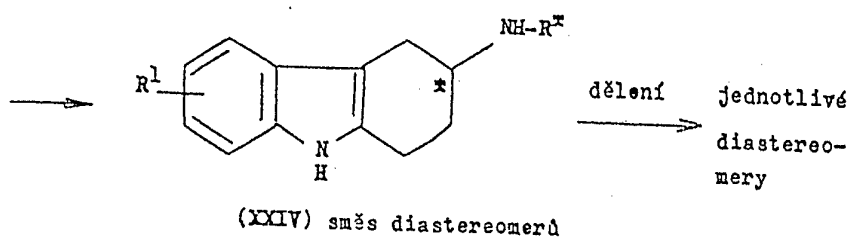
Shora popsáný postup se obecně provádí v rozsahu teplot od -30°C do $+150^{\circ}\text{C}$, výhodně v rozsahu teplot od -20°C do $+80^{\circ}\text{C}$.

Dále se při shora uvedeném postupu pracuje obecně za atmosférického tlaku. Je rovněž možné pracovat při sníženém tlaku nebo při zvýšeném tlaku, například v rozsahu od 0,05 do 20,0 MPa.

Enantiomerně čisté cyklohexano[1,2-b]indolaminy obecného vzorce XX jsou novými sloučeninami a mohou se připravovat podle následujících základních syntéz A, B nebo C.

Syntéza A



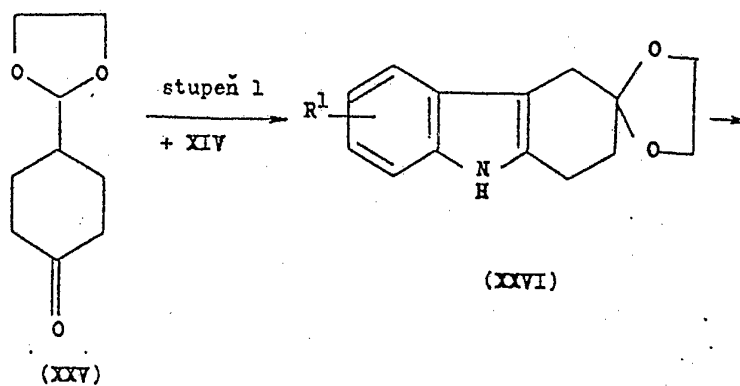


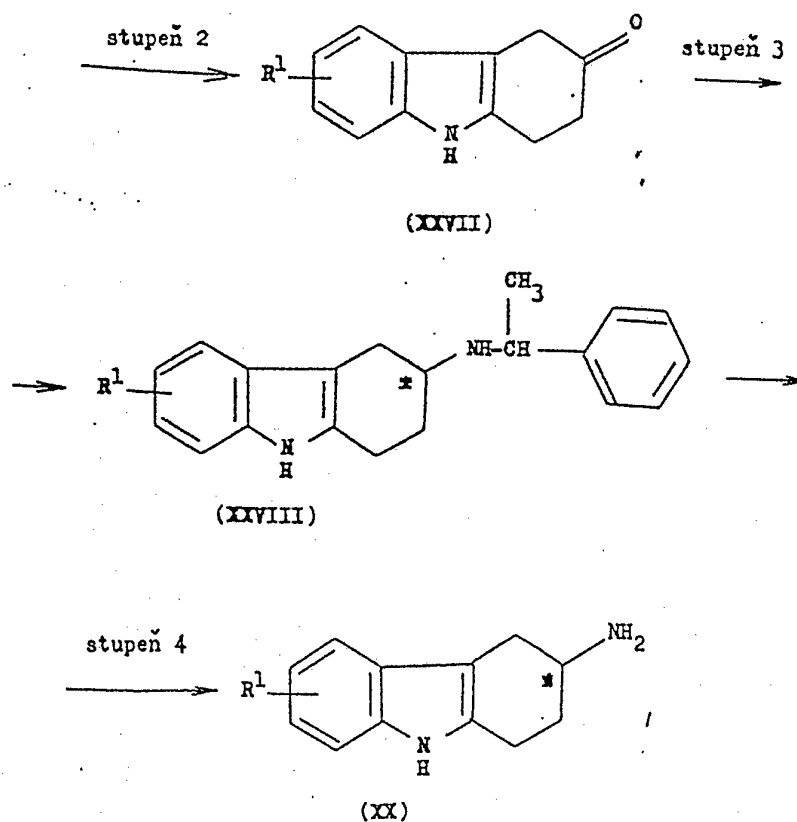
příčemž

R^1 má shora uvedený význam a

R^2 znamená zbytek enantiomerně čisté D- nebo L-aminokyseliny, výhodně 2S-(chlor-acetamido)-3-fenylpropionylový zbytek.

Syntéza B





příčemž

R^1 má shora uvedený význam.

Syntéza A

Podle této metody se paracetamol vzorce XXI hydrogenuje v přítomnosti Raney-niklu na cis/trans-směs 4-acetamidocyklohexanolu vzorce XXII jak popisuje Billman, J. H., Bühler, J. A., v J. Am. Chem. Soc. 75, 1345 (1953). Ve stupni 2) se 4-acetamidocyklohexanol vzorce XXII podrobuje Fischerově indolové syntéze v jednostupňovém postupu působením oxidačních činidel jako fenyldiazinů vzorce XIV a poté se acetylová skupina odstraní hydrolýzou za kyselých podmínek.

Tento stupeň postupu se provádí v rozpouštědle, jako ve vodě, octové kyselině nebo/a propionové kyselině, při teplotách od 0 °C do +150 °C, výhodně při teplotách od 0 °C do 110 °C. Tímto způsobem dobře dostupné racemické 3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazoly vzorce XXIII se ve stupni 3) převedou kopulací s enantiomerně čistými

aminokyselinami, popřípadě v jejich aktivované formě, na odpovídající diastereomerní směsi, které se mohou obvyklými metodami jako krystalizací nebo sloupcovou chromatografií rozdělit na jednotlivé diastereomery.

Jako enantiomerně čisté deriváty aminokyselin se hodí výhodně acetylphenylalanin, N-terc.butoxykarbonylphenylalanin, chloracetylphenylalanin, benzoxykarbonylphenylalanin, methoxyfenyloctová kyselina, nebo acetoxyfenyloctová kyselina, výhodně N-chloracetyl-N-phenylalanin.

Jako aktivačních činidel se používá obecně obvyklých činidel pro kopulaci peptidů. K těm patří výhodně karbodiimidy, jako například diisopropylkarbodiimid, dicyklohexylkarbodiimid, nebo N-(3-dimethyl-aminoisopropyl)-N'-ethylkarbodiimid-hydrochlorid, nebo karbonylové sloučeniny, jako karbonyldiimidazol nebo 1,2-oxazoliové sloučeniny jako 2-ethyl-5-fenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonát nebo anhydrid propanfosfonové kyseliny, nebo isobutylchlormravenčan nebo benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)-fosfoniumhexafluorofosfát nebo chlorid methansulfonové kyseliny, popřípadě v přítomnosti bází, jako triethylaminu, nebo N-ethylmorfolinu nebo N-methylpiperidinu, nebo dicyklohexylkarbodiimidu a N-hydroxysukcinimidu.

Kopulace se provádí obecně v inertních organických rozpouštědlech, výhodně v chlorovaných uhlovodících, jako v methylenchloridu nebo chloroformu nebo v uhlovodících, jako v benzenu, toluenu, xylenu nebo v ropných frakcích, nebo v etherech jako v dioxanu, tetrahydrofuranu nebo diethyletheru, nebo v ethylacetátu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, acetonu, acetonitrilu nebo nitromethanu při teplotách od -80 °C do +50 °C, výhodně od -40 °C do +30 °C.

Po rozdělování směsí diastereomerů vzorce XXIV se ve stupni 4) jednotlivé diastereomery hydrolyzují za kyselých podmínek na enantiomerně čisté aminy vzorce XX.

Tato hydrolyza se provádí obecně působením anorganických nebo organických kyselin, jako chlorovodíkové kyseliny, bromovodíkové kyseliny, sírové kyseliny, fosforečné kyseliny, mravenčí kyseliny, octové kyseliny, propionové kyseliny, methansulfonové kyseliny nebo trifluoroctové kyseliny, nebo směsí uvedených kyselin.

Jako rozpouštědla se přitom používá obecně vody nebo vodného roztoku příslušné použité kyseliny nebo směsi kyselin.

Hydrolyza se provádí obecně v rozsahu teplot od +20 °C do +150 °C, výhodně od +20 °C do +120 °C.

Postup podle vynálezu se provádí obecně při atmosférickém tlaku. Je rovněž možné pracovat při sníženém nebo při zvýšeném tlaku, například v autoklávu nebo v zatavené trubici.

Jako výhodné se přitom ukázalo používat thioglykolové kyseliny, jakožto přísadku k reakční směsi, sloužící jako inhibitor oxidace.

Syntéza B:

Podle principu uvedené syntézy se uvádí v reakci 1,4-cyklohexandion-monoethylenketal vzorce XXV s fenyldiaziny vzorce XIV ve Fischerově indolové syntéze za vzniku ketalů vzorce XXVI, jak to popisuje A.Britten a G. Lockwood v J. Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 1974, 1824-1827.

Hydrolyza ketalů vzorce XXVI ve stupni 2 skýtá ketony vzorce XXVII, které se ve 3. stupni převedou reduktivní aminací pomocí S-fenethylaminu na směsi diastereomerů

vzorce XXVIII.

Reduktivní aminace se provádí obecně působením redukčních činidel, jako vodíku, popřípadě za přítomnosti paladia, platiny nebo paladia na aktivním uhlí jakožto katalyzátoru, nebo komplexních hydridů, výhodně natriumborhydridu, kaliumborhydridu, lithiumborhydridu, borhydridu zinečnatého, lithiualuminiumborhydridu, hydridu hlinitého; diisobutylaluminiumhydridu, lithiumtriethylhydridoborátu, natriumkyantrihydroborátu, tetrabutylamoniumkyantrihydroborátu, tetrabutylamoniumhydridoborátu, lithiualuminiumhydridu, natrium-bis-[2-methoxyethoxy]dihydroaluminátu nebo lithiumhydrido-tris-[1-methylpropyl]borátu v inertních rozpouštědlech, jako v uhlovodících, výhodně v benzenu, toluenu nebo xylenu, nebo v chlorovaných uhlovodících, jako v methylenchloridu nebo chloroformu, nebo v etherech, jako v diethyletheru, tetrahydrofuranu, dioxanu nebo 1,2-dimethoxymethanu, nebo v acetonitrilu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, nebo v alkoholech, jako v methanolu, ethanolu, propanolu nebo isopropylalkoholu, při teplotách v rozmezí od -80°C do $+100^{\circ}\text{C}$, výhodně při teplotách od -80°C do $+50^{\circ}\text{C}$.

Směs diastereomerů vzorce XXVIII se obvyklými metodami, jako chromatografií nebo krystalizací, výhodně krystalizací, popřípadě ve formě vhodných adičních produktů s kyselinami, dělí na jednotlivé diastereomery.

Vhodnými adičními produkty s kyselinami jsou přitom adiční produkty enantiomerů podle vynálezu s anorganickými nebo organickými kyselinami. K těm náleží výhodně chlorovodíková kyselina, sírová kyselina, fosforečná kyselina nebo methansulfonová kyselina, benzensulfonová kyselina, naftalendisulfonová kyselina, nebo octová kyselina, maleionová kyselina, fumarová kyselina, citronová kyselina nebo mléčná kyselina.

Odstraňování fenylethylových skupin v rozdělených distereomerech vzorce XXVIII se provádí ve 4. stupni katalytickou hydrogenací za vzniku enantiomerně čistých aminů vzorce XX.

Stupeň 4 se provádí obecně za použití redukčních činidel, jako vodíku, popřípadě v přítomnosti paladia na uhlí nebo platiny, nebo mravenčanu amonného v inertních rozpouštědlech, jako v alkoholech, například v methanolu, ethanolu, propanolu nebo isopropylalkoholu, nebo dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu při teplotách v rozmezí od 0°C do $+200^{\circ}\text{C}$, výhodně při teplotách od $+20^{\circ}\text{C}$ do $+150^{\circ}\text{C}$ (srov. L. E. Overmann a S. Sugai, J. Org. Chem. 50, 4154-4155 (1985)).

Syntéza C:

Podle principu této syntézy se provádí štěpení racemátu sloučenin vzorce XXIII tvorbou solí s opticky aktivními kyselinami a jednorázovou nebo několikrát opakovanou krystalizací těchto solí z vhodných rozpouštědel. Enantiomerně čisté sloučeniny vzorce XXIII se uvolní z takto získaných solí působením báze.

Jako opticky aktivní kyseliny jsou vhodné:

(+)-kafrsulfonová kyselina, (-)-kafrsulfonová kyselina, (+)-kafr-3-karboxylová kyselina, (-)-kafr-3-karboxylová kyselina, (+)-kafrová kyselina, (-)-kafrová kyselina, (-)-jablonoňová kyselina, (+)-mandloňová kyselina, (-)-mandloňová kyselina, (+)-mléčná kyselina, (-)-mléčná kyselina, (-)-2-[(fenylamino)karbonyloxy]propionová kyselina, (-)-2-methoxyfenyloctová kyselina, (-)-di-O-benzoylvinná kyselina, (-)-di-O-4-toluoylvinná kyselina, (-)-methoxyoctová kyselina, (-)-1,1'-binaftyl-2,2'-dihydrogenfosfát.

Jako rozpouštědla pro krystalizaci se hodí rozpouštědla, jako voda, alkoholy, jako methanol, ethanol, isopropylalkohol, n-propanol, n-butanol, sek. butanol, terc. butanol, ethery, jako diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, glykoldimethylether, ketony, jako aceton, methylethylketon, methylisobutylketon, uhlovodíky, jako benzen, toluen, xylen, hexan, cyklohexan, chlorované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform, nebo ethylacetát, acetonitril, nitromethan, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, sulfolan. Rovněž tak je možné používat směsí uvedených rozpouštědel.

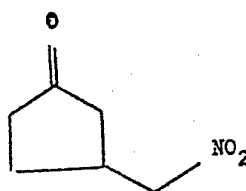
Bázemi pro tento postup mohou být obvyklé báze sloučeniny. K těm náleží výhodně hydroxidy alkalických kovů nebo hydroxidy kovů alkalických zemin, jako hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid barnatý, nebo hydridy alkalických kovů, jako hydrid sodný, nebo uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako uhličitán sodný, hydrogenuhlíčitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán vápenatý, nebo alkoxidy alkalických kovů, jako například methoxid sodný, ethoxid sodný, methoxid draselný, ethoxid draselný nebo terc. butoxid draselný.

Postup podle vynálezu se blíží ilustruje v následující části. Uvedené příklady však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklady provedení:

Příklad 1

3-(nitromethyl)cyklopentanon

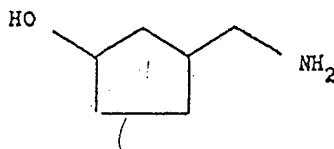


100 g 2-cyklopentenonu se spolu s 666 ml nitromethanu a 5 g 1,5-diazabicyklo-[4,3,0]non-5-enem (DBN) rozpustí v 1,1 litru isopropylalkoholu a roztok se ponechá v klidu při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Isopropylalkohol se potom pokud možno úplně oddestiluje za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v ethylacetátu a získaný roztok se dvakrát promyje vždy 0,5 litru zředěné kyseliny sírové. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Takto se získá 154 g (88 % teorie) 3-(nitromethyl)-cyklopentanonu, který je pro další reakci dostatečně čistý.

$R_f = 0,52$ (směs methylenchloridu a methanolu v poměru 99 : 1).

Příklad 2

3-(aminomethyl)cyklopentanol

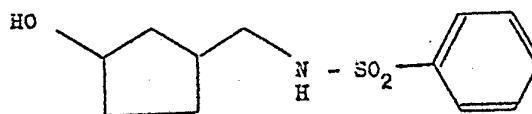


57,2 g (0,4 mol) 3-(nitromethyl)cyklopentanolu se rozpustí pod atmosférou dusíku v 573 ml absolutního tetrahydrofuranu. Při teplotě 0 °C se k tomuto roztoku přikape roztok 800 ml 1M roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu. Po dokončení přikapání se reakční směs dále míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C. Potom se chladicí lázeň odstraní a teplota reakčního roztoku se tak zvýší až na 40 °C. Po poklesu teploty na 20 °C se reakční směs dále míchá ještě 1 hodinu při této teplotě. K reakční směsi ochlazené na teplotu 0 °C se potom opatrně přikape 100 ml 45% roztoku hydroxidu sodného. Po dokončení přikapávání se reakční směs dále míchá ještě 1 hodinu při teplotě místnosti, potom se reakční směs zfiltruje přes křemelinu a křemelina se promyje 1,5 litru tetrahydrofuranu. Spojené filtráty se důkladně odpaří za sníženého tlaku. Získá se tak 22,5 g (49 % teorie) viskózního, olejovitého produktu.

$R_f = 0,01$ (rozpouštědlový systém; směs methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1).

Příklad 3

3-(benzensulfonamidomethyl)cyklopentanol

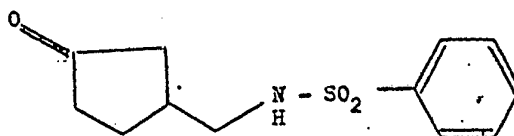


9 g (0,078 mol) 3-(aminomethyl)cyklopentanolu se společně s 13,8 g = 10 ml (0,078 mol) triethylaminu rozpustí ve 200 ml tetrahydrofuranu. Při teplotě 0 až 5 °C se potom přikape 7,9 g = 10,8 ml (0,078 mol) chloridu benzensulfonové kyseliny. Po dokončení přikapání se reakční směs dále míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C. Reakční směs se potom zředí 200 ml methylenchloridu a dvakrát se promyje vždy 150 ml zředěné kyseliny sírové. Organická fáze se potom dvakrát extrahuje vždy 150 ml 2N roztoku hydroxidu sodného, spojené extrakty se okyselí koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou a dvakrát se extrahují vždy 150 ml methylenchloridu. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem sodným a dopaří se za sníženého tlaku. Takto se získá 9,1 g (39 % teorie) viskózní, olejovité směsi isomerů jakožto produkt.

$R_f = 9,51$ a $0,45$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5).

Příklad 4

3-(benzensulfonamidomethyl)cyklopentanon

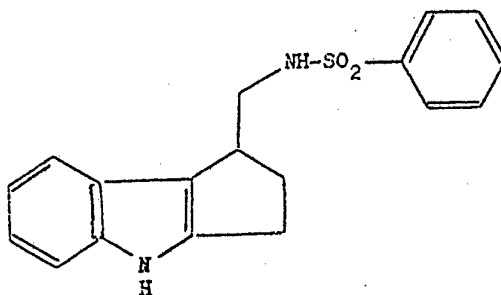


7,5 g (0,0294 mol) 3-(benzensulfonamidomethyl)cyklopentanolu se rozpustí v 60 ml ledové kyseliny octové. Při teplotě 0 až 5 °C se přikape roztok 2,79 g (0,0279 mol) oxidu chromového ve 2 ml vody a 8,8 ml ledové kyseliny octové a potom se ponechá teplota reakční směsi vystoupit na teplotu místnosti. Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se reakční směs zředí 200 ml etheru a dvakrát se promyje vždy 150 ml vody. Organická fáze se potom extrahuje dvakrát vždy 200 ml 2N roztoku hydroxidu sodného, spojené fáze v roztoku hydroxidu sodného se okyselí koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou a dvakrát se extrahuje vždy 200 ml methylenchloridu. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Takto se získá 4,4 g (59 % teorie) viskózního, olejovitého produktu.

$R_f = 0,51$ (rozpouštědlový systém: směs methylen chloridu a methanolu v poměru 95 : 5).

Příklad 5

1-(benzensulfonamidomethyl)cyklopentano[1,2-b]indol

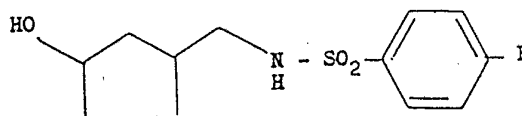


21 g (0,0826 mol) 3-(benzensulfonamidomethyl)cyklopentanonu se společně s 9 g (0,0826 mol) fenyldiazinu rozpustí ve 200 ml ledové kyseliny octové a získaný roztok se zahřívá 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční roztok zředí 1,3 litru etheru a přidá se k němu 500 ml vody. Za chlazení a míchání se reakční roztok zalkalizuje přidáním 45% roztoku hydroxidu sodného, načež se organická fáze oddělí. Vodná fáze se ještě jednou extrahuje 500 ml etheru, spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Takto získaný odparek se chromatografuje na 2 kg silikagelu (Merck, velikost částic 0,04 až 0,063 mm) za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 85 : 15 jako elučního činidla. Získá se tak frakce, která skýtá po odpaření 1,9 g (7 % teorie) krystalického produktu. Teplota tání 161 až 164 °C.

$R_f = 0,92$ (rozpuštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5).

Příklad 6

3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanol

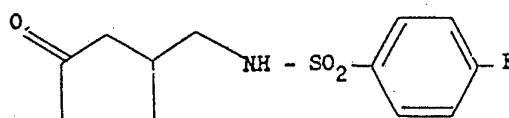


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 3 se nechá reagovat 19,8 g (0,172 mol) 3-(aminomethyl)cyklopentanolu s 28,3 g (0,172 mol) 4-fluorfenylsulfonamidu. Přitom se získá 17,3 g (36 % teorie) viskózní, olejovité směsi isomerů jakožto reakční produkt.

Hodnota $R_f = 0,53$ a $0,46$ (rozpuštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5).

Příklad 7

3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanon

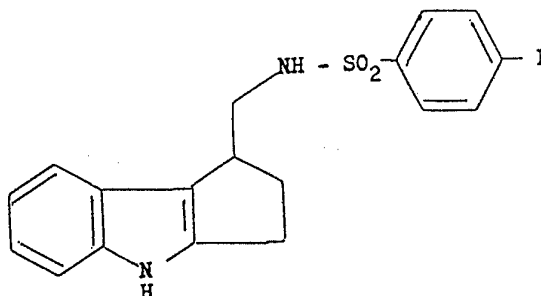


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 4 se oxidaže 17,3 g (0,0638 mol) 3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanolu. Přitom se získá 14,3 g (83 % teorie) viskózního, olejovitého produktu.

Hodnota $R_f = 0,76$ (rozpuštědlový systém: směs methylenchloridu a methylalkoholu v poměru 9 : 1).

Příklad 8

1-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentano [1,2-b]indol

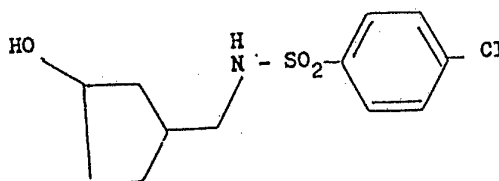


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 5 se nechá reagovat 14,3 g (0,0527 mol) 3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanonu s fenyldrazinem. Takto se získá po chromatografii na silikagelu 0,67 g (3,7 % teorie) mikrokrystallického produktu.

Hodnota $R_f = 0,47$ (rozpuštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 99 : 1).

Příklad 9

3-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanol

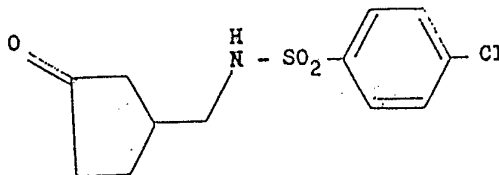


16,8 g (0,146 mol) 3-(aminomethyl)cyklopentanolu se nechá reagovat analogickým postupem jako je popsán v příkladu 3 s chloridem 4-chlorfenylsulfonové kyseliny. Takto se získá 16,6 g (39 % teorie) viskózního, olejovitého produktu ve formě směsi isomerů.

Hodnota $R_f = 0,46$ a $0,44$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methylalkoholu v poměru 95 : 5).

Příklad 10

3-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanon

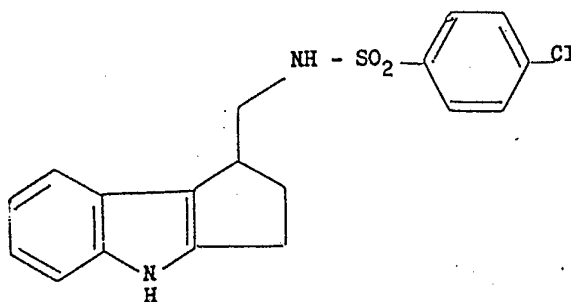


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 4 se oxiduje 16,6 g (0,0573 mol) 3-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanolu. Takto se získá 13,8 g (83,7 % teorie) viskózního, olejovitého produktu.

Hodnota $R_f = 0,7$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methylalkoholu v poměru 95 : 5).

Příklad 11

1-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentano [1,2-b]-indol

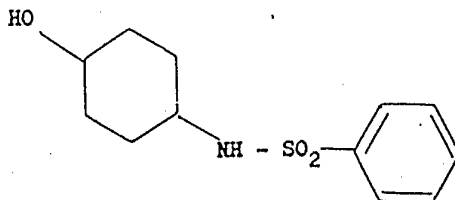


13,8 g (0,048 mol) 3-(4-chlorfenylsulfonamidomethyl)cyklopentanonu se nechá reagovat s fenyldiazinem analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 5. Takto se získá po chromatografii na silikagelu 1,65 g (9,5 % teorie) produktu ve formě pevné pěny.

Hodnota $R_F = 0,46$ (rozpuštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 99 : 1).

Příklad 12

4-(benzensulfonamido)cyklohexanol

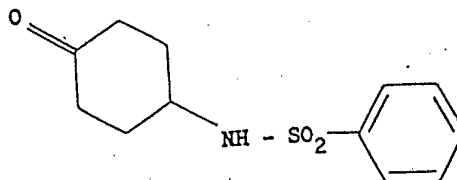


69 g (0,6 mol) 4-aminocyklohexanolu se nechá reagovat se 107 g (0,6 mol) chloridu benzensulfonové kyseliny analogickým postupem jako je popsán v příkladu 3. Takto se získá 72,8 g (47 % teorie) krystalického produktu. Teplota tání 106 až 108 °C.

Hodnota $R_F = 0,38$ (rozpuštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5).

Příklad 13

4-(benzensulfonamido)cyklohexanon

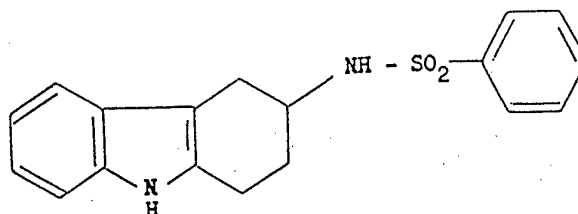


72,8 g (0,285 mol) 4-(benzensulfonamido)cyklohexanolu se oxiduje analogickým postupem jako je popsán v příkladu 4. Po krystalizaci z petroletheru se získá 57,5 g (80 % teorie) produktu o teplotě tání 80 až 82 °C.

Hodnota $R_f = 0,66$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5).

Příklad 14

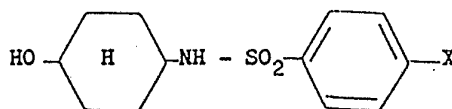
3-(benzensulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol



57,5 g (0,227 mol) 4-(benzensulfonamido)cyklohexanonu se nechá reagovat analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 5 s fenyldiazinem. Takto se získá 41,5 g (56 % teorie) produktu, který krystaluje z isopropylalkoholu. Teplota tání 155 °C.

Hodnota $R_f = 0,82$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5).

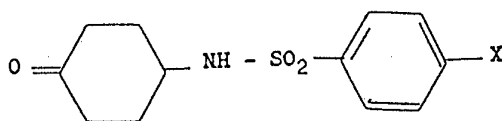
Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 12 se vyrobí sloučeniny uvedené v tabulce 1:



Tabulka 1

příklad číslo	X	výtěžek	hodnota R_f	
15	Cl	80 %	0,37	(rozpuštědlový systém: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 95 : 5$)
18	F	75 %	0,4	(rozpuštědlový systém: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 95 : 5$)
21	CH_3	48,7 %	0,5	(rozpuštědlový systém: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 95 : 5$)

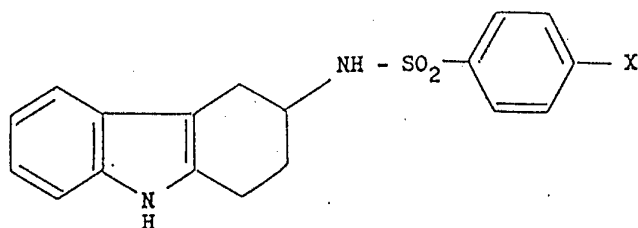
Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 13 se vyrobí sloučeniny uvedené v následující tabulce 2:



Tabulka 2

příklad číslo	X	výtěžek	hodnota R_f (rozpuštědlový systém)	teplota tání ($^{\circ}\text{C}$)
16	Cl	86 %	0,77 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 9 : 1$	103 až 104 (z petroletheru)
19	F	94 %	0,7 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 9 : 1$	104 až 108 (z petroletheru)
22	CH_3	90,7 %	0,57 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 95 : 5$	

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 14 se vyrobí sloučeniny v tabulce 3:

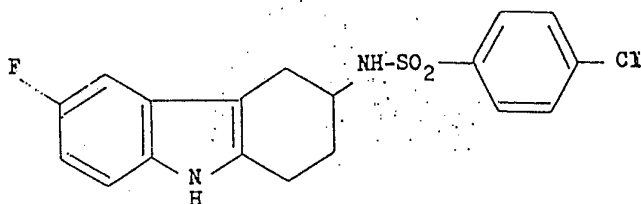


Tabulka 3

příklad číslo	X	výtěžek	hodnota R_f (rozpuštědlový systém)	teplota tání ($^{\circ}\text{C}$)
17	Cl	75,4 %	0,52 (směs toluenu a ethylacetátu 8 : 2)	163 (z etheru)
20	F	73 %	0,39 (směs methylenchloridu a methanolu 99 : 1)	146 až 149 (z etheru)
23	CH_3	55 %	0,42 (směs methylenchloridu a methanolu 8 : 2)	136 až 138 (z isopropyl- alkoholu)

Příklad 24

3-(4-chlorfenylsulfonamido)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol

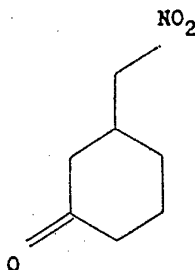


26,5 g 4-(4-chlorfenylsulfonamido)cyklohexanonu se nechá reagovat analogicky jako v příkladu 5 a 4-fluorfenylhydrazinem. Přitom se získá 35,4 g (100 % teorie) produktu ve formě pevné pěny.

Hodnota $R_f = 0,53$ (rozpouštědlový systém: směs roluenu a ethylacetátu v poměru 8 : 2).

Příklad 25

3-(nitromethyl)cyklohexanon

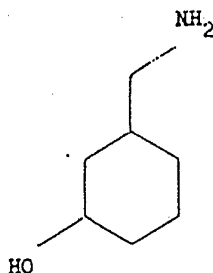


21,9 g cyklohexanonu se ponechá v klidu společně se 175 ml nitromethanu a 2,1 g 5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-enu (DBN) ve 250 ml isopropylalkoholu po dobu 2 dnů při teplotě místnosti. Zpracování se provádí analogicky podle předpisu, který je uveden v příkladu 1 a skýtá 37,2 g (100 % teorie) 3-(nitromethyl)cyklohexanonu, který je dostatečně čistý pro příští reakci.

Hodnota $R_f = 0,62$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 99 : 1).

Příklad 26

3-(aminomethyl)cyklohexanol

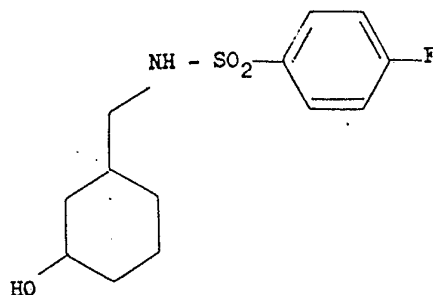


37,2 g 3-(nitromethyl)cyklohexanonu se redukuje analogickým postupem jako je popsán v příkladu 2 za použití lithiualuminiumhydridu jako redukčního činidla. Takto se získá 7,5 g (24,5 % teorie) viskózního, olejovitého 3-(aminomethyl)cyklohexanolu.

Hodnora $R_f = 0,04$ (rozpuštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1).

Příklad 27

3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklohexanol

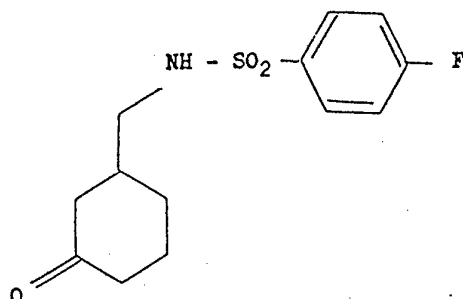


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 3 se nechá reagovat 7,5 g 3-(aminomethyl)cyklohexanolu s 11,3 g 4-fluorfenylsulfonamidu. Takto se získá 11,05 g (66 % teorie) produktu ve formě viskózní, olejovité směsi isomerů.

Hodnota $R_f = 0,41$ a $0,38$ (rozpuštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5).

Příklad 28

3-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)cyklohexanon

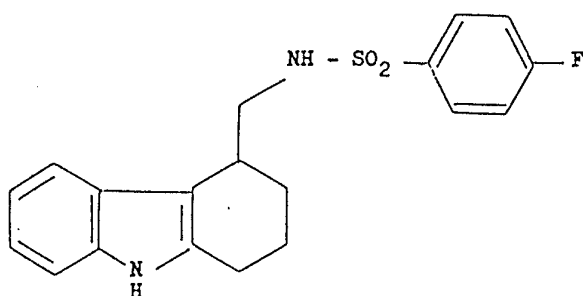


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 4 se oxidaže 11 g 3-(4-fluor-fenylsulfonamidomethyl)cyklohexanolu pomocí oxidu chromového. Přitom se získá 9,3 g (86 % teorie) produktu ve formě pevné pěny.

Hodnoty $R_f = 0,86$ (rozpouštědlový systém: směs methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1).

Příklad 29

4-(4-fluorfenylsulfonamidomethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol

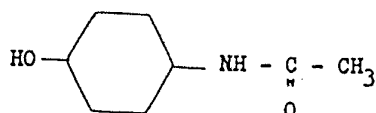


Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 5 se nechá reagovat 9 g 3-(4-fluor-fenylsulfonamidomethyl)cyklohexanonu s fenylhydrazinem. Přitom se získá 9 g surového produktu, který se chromatografuje na 1 kg silikagelu (Merck, velikost částic 0,04 až 0,063 mm) za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 8 : 2 jako elučního činidla. Jedna frakce skýtá přitom po odpaření 0,8 g (7,2 % teorie) produktu ve formě pevné pěny.

Hodnota $R_f = 0,44$ (rozpouštědlový systém: směs toluenu a ethylacetátu v poměru 8 : 2).

Příklad 30

4-N-acetamidocyklohexanol

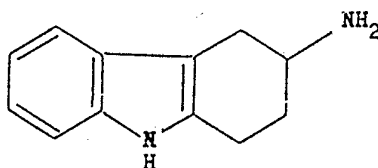


300 g paracetamolu se hydrogenuje v 750 ml ethanolu za přítomnosti 30 g Raney-niklu při teplotě 180 °C a při tlaku 10,0 MPa. Po ukončení spotřeby vodíku se katalyzátor odfiltruje a po přidání 30 g Raney-niklu se provede opětovná hydrogenace při teplotě 180 °C a při tlaku 10,0 MPa. Potom se katalyzátor odfiltruje, filtrát se odpaří za sníženého tlaku a ještě vlhký zbytek se smísí s 200 ml acetonu a důkladně se rozmíchá. Po odfiltrování krystalů se matečný loush dále zahustí, znovu se oddělí od vyloučených krystalů a matečný loush se znovu zahustí. Společně s touto 3. šarší se získá celkem 342,4 g (80,8 % teorie) produktu.

Teplota tání: 100 až 103 °C.

Příklad 31

3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol (racemát)



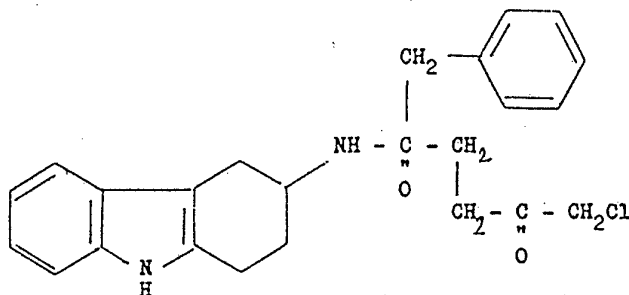
50 g (0,318 mol) 4-N-acetamidocyklohexanolu se rozpustí ve 400 ml ledové kyseliny octové a k získanému roztoku se za míchání při teplotě místnosti přidá roztok 31,8 g (0,318 mol) oxidu chromového ve směsi 26 ml vody a 105 ml ledové kyseliny octové. Přitom vystoupí teplota reakčního roztoku na 60 °C. Reakční směs se dále míchá 3 hodiny a potom se k ní přidá 45,7 g (0,423 mol) fenyldiazotinu. Přitom dochází k zahřátí reakčního roztoku na teplotu 80 °C a na začátku k vývoji dusíku. Reakční směs se potom zahřívá 2,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se k reakční směsi přidá 500 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny a 59 ml thioglykolové kyseliny a reakční směs se zahřívá pod atmosférou dusíku po dobu 16 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs zředí 500 ml ethylacetátu a za chlazení se zalkalizuje 45% roztokem hydroxidu sodného. Vyloučený hydroxid chromitý

se odfiltruje přes vrstvu křemeliny a promyje se směsí methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1. Z filtrátu se oddělí organická fáze a vodná fáze se ještě třikrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se dvakrát promyjí 2N roztokem hydroxidu sodného, potom se extrahuje vždy 1 litrem 2N roztoku kyseliny sírové a to dvakrát za sebou. Kyselá vodná fáze se zalkalizuje 45% roztokem hydroxidu sodného a potom se třikrát extrahuje vždy 1 litrem methylenchloridu. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší fosforečnanem sodným a odpaří se. K odparku se přidá 300 ml etheru a 50 ml isopropylalkoholu a směs se rozmíchá. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje se etherem a vysuší se ve vakuu. Získá se 28,6 g (48,3 % teorie) produktu.

Teplota tání: 174 až 176 °C.

Příklad 32

3-[2S-(chloracetamido)-3-fenylpropionamido]-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol (směs diastereomerů)



43 g (0,231 mol) 3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu a 55,87 g (0,231 mol) N-chloracetyl-L-fenylalaninu se suspenduje v 1,5 litru methylenchloridu pod atmosférou dusíku a potom se při teplotě 0 °C přidá 115,2 ml (0,832 mol) triethylaminu. K reakční směsi se potom přikape při teplotě -20 °C 150 ml (0,231 mol) 50% roztoku anhydridu propanfosfonové kyseliny v methylenchloridu. Reakční směs se dále míchá při teplotě -20 °C po dobu 30 minut a potom se míchá 1,5 hodiny při teplotě 0 °C. Za účelem zpracování se reakční směs promyje 1 litrem 2N roztoku kyseliny sírové, 1 litrem vody a dvakrát vždy 1 litrem nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po vysušení síranem sodným a po odpaření se získá 100 g pevného odparku.

Příklad 33 a 34

3-[2S-(chloracetamido)-3-fenylpropionamido]-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol (diastereomer A a diastereomer B)

a) Dělení diastereomerů sloupcovou chromatografií

100 g surového produktu z příkladu 32 se chromatografuje na 2,5 kg silikagelu (velikost částic 0,063 až 0,2 mm, Merck) za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 6 : 4 jako elučního činidla. Takto se získají dvě frakce, z nichž první skýtá po odpaření 34 g (35,9 % teorie) diastereomeru A (příklad 33). Teplota tání 217 až 220 °C.

Druhá frakce skýtá po odpaření 24,3 g (25,7 % teorie) druhého diastereomeru B (příklad 34). Teplota tání 193 až 195 °C.

Optická rotace diastereomeru A: (příklad 33)

$$[\alpha]_D^{20} = 32,59^\circ \text{ (methanol)}$$

Optická rotace diastereomeru B: (příklad 34)

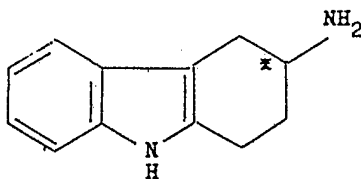
$$[\alpha]_D^{20} = 5,09^\circ \text{ (methanol)}$$

b) Dělení diastereomerů krystalizací:

11,5 g surového produktu z příkladu 32 se rozmíchá ve směsi etheru a isopropylalkoholu. Odfiltrované krystaly se zahřívají ve 40 ml acetonu 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení a stání přes noc se krystaly odfiltrují a promyjí se acetonem. Takto se získá 1,2 g (5,5 % teorie) čistého diastereomeru A (příklad 33).

Příklad 35

3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol (enantiomer A)

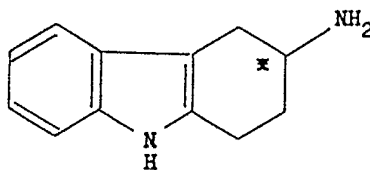


24,1 g (0,059 mol) diastereomeru z příkladu 33 se rozpustí ve 460 ml ledové kyseliny octové, k získanému roztoku se přidá 460 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny a 24 ml thioglykolové kyseliny a reakční směs se zahřívá pod atmosférou dusíku 3 dny k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs zředí 200 ml vody a za chlazení se upraví přidáním 45% roztoku hydroxidu sodného na pH 5. Potom se provede dvakrát extrakce vždy 1,5 litru ethylacetátu, vodná fáze se potom zalkalizuje 45% roztok hydroxidu sodného a třikrát se extrahuje vždy 1,5 litru ethylacetátu. Tyto ethylacetátové extrakty se spojí, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbytek se rozmíchá ve 150 ml etheru. Vyloučený produkt se odfiltruje a vysuší se ve vakuu. Získá se 7,8 g (71,3 % teorie) enantiomeru A. Teplota tání 160 až 166 °C.

Optická rotace $[\alpha]_D^{20} = 78,38^\circ$ (dimethylsulfoxid + 10 % vody).

Příklad 36

3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol (enantiomer B)

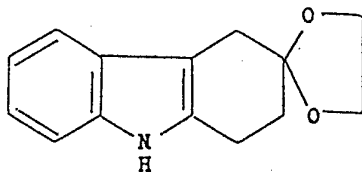


Enantiomer B se vyrábí hydrolýzou diastereomeru z příkladu 34 analogicky podle předpisu k výrobě enantiomeru z příkladu 35 z diastereomeru z příkladu 33. Teplota tání 162 až 167 °C.

Optická rotace $[\alpha]_D^{20} = -78,11^\circ$ (dimethylsulfoxid + 10 % vody).

Příklad 37

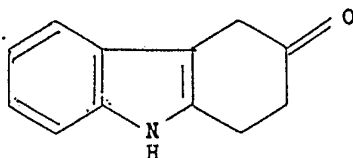
3,3-ethylendioxy-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol



77,2 g (0,5 mol) 1,4-cyklohexandion-monoethylketalu se společně s 48,4 ml (0,5 mol) fenyldiazinu rozpustí ve 2 litrech methylenchloridu, k získanému roztoku se přidá 300 g síranu hořečnatého a směs se míchá po dobu 30 minut. Potom se síran hořečnatý odfiltruje, promyje se methylenchloridem a filtrát se odpaří. Odparek se vyjme 1,5 litru benzenu, přidá se 62,1 g (0,46 mol) bezvodého chloridu zinečnatého a směs se zahřívá po dobu 3 hodin za použití odlučovače vody k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční roztok zahustí, ke zbytku se přidá 2N roztok hydroxidu sodného a provede se třikrát extrakce ethylacetátem. Spojené ethylacetátové fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Odparek krystaluje z malého množství etheru. Takto se získá 3,5 g (72,9 teorie) produktu. Teplota tání 145 až 146 °C.

Příklad 38

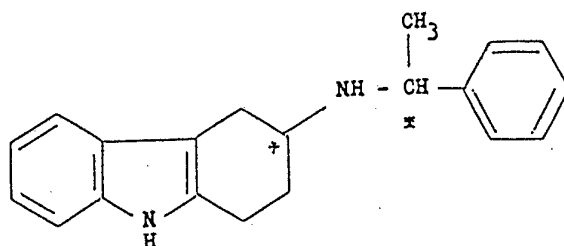
1,2,4,9-tetrahydrokarbazol-3-on



165 g (0,72 mol) 3,3-ethylendioxy-1,2,3,4-tetrakarbazolu se rozpustí ve 2 litrech acetonu a k získanému roztoku se přidají 3 g p-toluensulfonové kyseliny. Po 4 hodinách zahřívání k varu pod zpětným chladičem se reakční roztok zahustí, přidají se 2 litry ethylacetátu a provede se třikrát extrakce vždy za použití 1 litru nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek krystaluje z etheru. Takto se získá 118,7 g (89,1 % teorie) produktu. Teplota tání 145 až 148 °C.

Příklad 39

3-(1S-fenylethylamino)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol



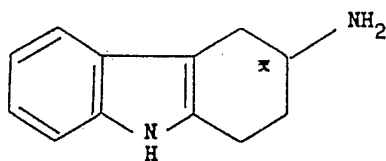
11,06 g (0,0599 mol) 1,2,4,9-tetrahydrokarbazol-3-onu se zahřívá společně s 7,78 g (0,065 mol) 1S-fenylethylaminu ve 300 ml benzenu 1 hodinu za použití odlučovací vody k varu pod zpětným chladičem. Po odpaření benzenu se zbytek rozpustí v 50 ml methylenchloridu a k získanému roztoku se přikape roztok 15,3 g (0,0595 mol) tetrabutylamoniumborhydridu ve 120 ml methylenchloridu při teplotě -50°C . V průběhu 1 hodiny se nechá teplota reakční směsi znovu vystoupit na teplotu místnosti, načež se k ní přidá 6 ml methanolu a potom se opatrně přidá (vývin vodíku) 120 ml 2N roztoku kyseliny sírové. Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se vyloučené krystaly odfiltrují, dvakrát se promyjí vodou a jedenkrát se promyjí methylenchloridem. Po vysušení ve vysokém vakuu se získá 0,16 g (39,7 % teorie) produktu ve formě hydrogensíranu.

Teplota tání 160 až 170°C .

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 26,36^{\circ} \text{ (směs methanolu a vody v poměru } 80 : 20 \text{)}.$$

Příklad 40

3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol (enantiomer A)



[příklad 40, vyrobeno podle postupu B, je shodný s příkladem 35]

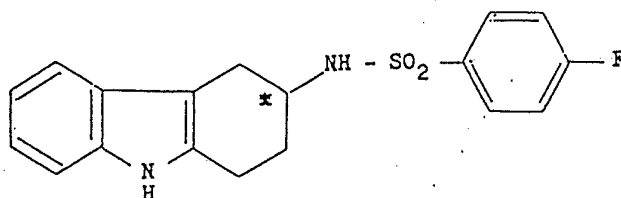
10 g získaného hydrogensíranu z příkladu 39 se za účelem převedení na hydrochlorid suspenduje v 50 ml methanolu, potom se přidá 30 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a provede se extrakce ethylacetátem. Organická fáze se odpaří, odparek se rozpustí v 50 ml methanolu a přidá se 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Při zahuštění za sníženého tlaku se vyloučí hydrochlorid. Po odfiltrování, promytí vodou a po vysušení za sníženého tlaku se získá 7,6 g hydrochloridu. Těchto 7,6 g (0,023 mol) hydrochloridu se společně s 7,17 g (0,115 mol) mravenčanu amonného a 7,2 g 10% paládia na aktivním uhlí zahřívá v 80 ml absolutního dimethylformamidu po dobu 20 minut k varu pod zpětným chladičem (pod atmosférou dusíku). Po ochlazení se reakční směs zředí vodou, katalyzátor se odfiltruje a promyje se vodou. Spojené filtráty se okyselí 2N roztokem kyseliny sírové a dvakrát se extrahují ethylacetátem. Vodná fáze se zalkalizuje 2N roztokem hydroxidu sodného a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se dále odpaří ve vysokém vakuu za účelem odstranění dimethylformamidu. Z etheru se získají 3 g (70 % teorie) krystalického enantiomeru A.

Teplota tání 160 až 166°C .

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 78,38^{\circ} \text{ (dimethylsulfoxid + 10 \% vody)}.$$

Příklad 41

3-(4-fluorfenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol
(enantiomer A)

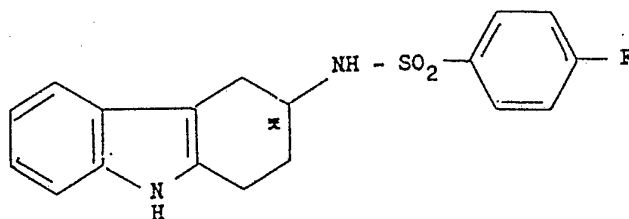


3,72 g (0,02 mol) produktu z příkladu 35 se suspenduje společně se 3 ml (0,022 mol) triethylaminu ve 30 ml methylenchloridu a potom se za chlazení přidá 3,9 g (0,02 mol) chloridu 4-fluorbenzensulfonové kyseliny. Reakční směs se během 1 hodiny rozpustí při teplotě místnosti, potom se rozmíchá s 200 ml ethylacetátu a extrahuje se dvakrát 2N roztokem kyseliny sírové a dvakrát 2N roztokem hydroxidu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. K pevnému zbytku se přidá ether a nechá se vykrystalovat. Získá se 5,8 g (84 % teorie) produktu. Teplota tání 150 až 152 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = 50,43^\circ (\text{CHCl}_3).$$

Příklad 42

3-(4-fluorfenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol
(enantiomer B)



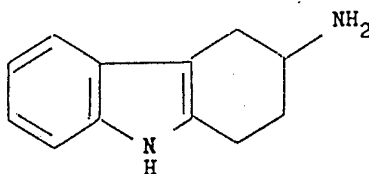
Výroba enantiomeru B se provádí za použití produktu z příkladu 36 analogickým postupem jako je popsán v příkladu 41 při výrobě produktu za použití sloučeniny z příkladu 35.

Teplota tání 150 až 152 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = -48,99^\circ (\text{CHCl}_3).$$

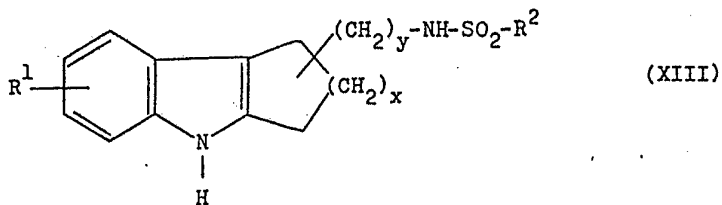
Příklad 43

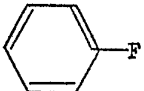
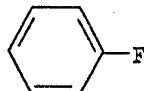
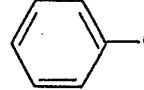
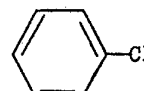
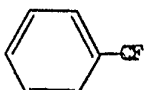
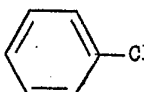
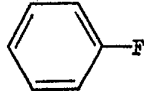
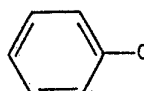
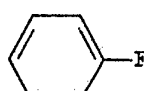
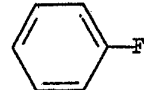
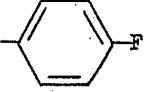
(+)-3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol

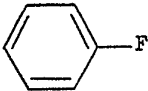
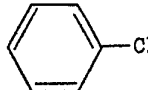
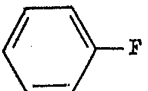
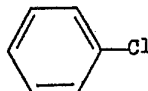
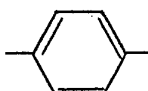


18,6 g (0,1 mol) racemického 3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu se zahřívá společně s 15,2 g (0,1 mol) (+)-mandlové kyseliny ve 100 ml tetrahydrofuranu k varu pod zpětným chladičem. Po získání čirého roztoku se reakční směs nechá vychladnout a jako očkovací krystaly se přidá na špičce špachtle soli (+)-3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu s mandlovou kyselinou (enantiomer A, příklad 35). Reakční směs se míchá přes noc a vyloučené krystaly se odfiltrují. Takto se získá 6,05 g enantiomerně obohaceného materiálu. 4,7 g těchto krystalů se rozpustí ve 330 ml methylisobutylketonu za zahřátí k varu, po mírném ochlazení se roztok naočkuje a v průběhu dalšího ochlazení se míchá. Po odfiltrování a promytí methylisobutylketonem se získá 3,4 g soli (+)-3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu s (+)-mandlovou kyselinou.

Analogickým postupem jako je popsán ve shora uvedených příkladech se vyrobí rovněž dále uvedené sloučeniny obecného vzorce XIII



příklad číslo	R ¹	R ²	y	x	ent/rac	fyzikální konstatnty
A	6-F		0	2	rac	R _F = 0,73 (ether)
B	6-F		0	2	(+)ent	R _F = 0,73 (ether)
C	6-F		0	2	(+)ent	R _F = 0,82 (ether)
D	6-F		0	2	(-)ent	R _F = 0,82 (ether)
E	6-F		0	2	(+)ent	R _F = 0,80 (ether)
F	5-F/7-F		0	2	rac	R _F = 0,64 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=50:1)
G	8F		0	2	fac	R _F = 0,56 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=50:1)
H	8-F		0	2	rac	R _F = 0,58 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=50:1)
I	6-Cl		0	2	rac	R _F = 0,59 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=50:1)
J	8-Cl		0	2	rac	R _F = 0,75 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=50:1)
K	6-CH ₃		0	2	rac	R _F = 0,32 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=50:1)

příklad číslo	R ¹	R ²	y	x	ent/rac	fyzikální konstanty
L	8-CH ₃		0	2	rac	R _F = 0,61 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=50:1)
M	8-CH ₃		0	2	rac	R _F = 0,54 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=50:1)
N	H		1	1	rac	R _F = 0,21 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=99:1)
O	H		1	1	rac	R _F = 0,63 (Tol:EE=1)
P	H		1	2	rac	R _F = 0,49 (Tol:EE=4:1)

Vysvětlivky k tabulce:

R_F = míra rychlosti migrace v chromatogramu

ent = enantiomer

rac = racemát

MeOH = methanol

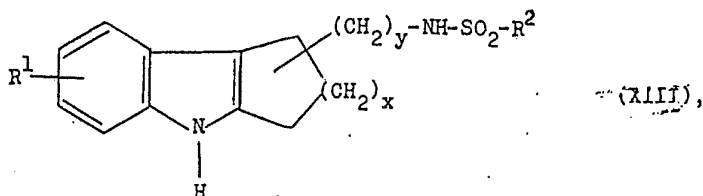
Tol = toluen

EE = ethylacetát

Zbytek $-(CH_2)_y-NH-SO_2R^2$ v obecném vzorci XIII zaujímá v příkladech A až M polohu 3, v příkladech N až O polohu 2 a v příkladu P polohu 4.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby nových [fenylsulfonamidoalkyl]- a [fenylsulfonamido] cykloalkano-[1,2-b] indolů obecného vzorce XIII



ve kterém

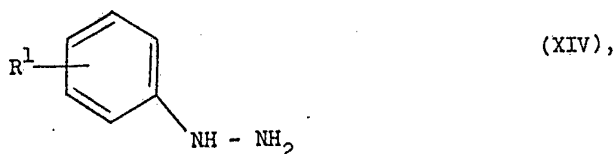
R^1 znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru nebo methylovou skupinu,

R^2 znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě jednou nebo dvakrát substituována atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou,

x znamená číslo 1 nebo 2 a

y znamená číslo 0 nebo 1,

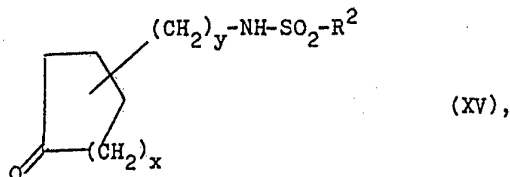
vyznačující se tím, že se na fenyldiaziny obecného vzorce XIV



ve kterém

R^1 má shora uvedený význam,

působí cykloalkanonsulfonamidy obecného vzorce XV



ve kterém

R^2 , x a y mají shora uvedený význam,

v přítomnosti inertních rozpouštědel, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce XIV a XV za vzniku sloučenin obecného vzorce XIII, ve kterém R^2 znamená fenylovou skupinu, která je jedenkrát substituována atomem fluoru, atomem chloru nebo trifluormethylovou skupinou a R^1 , x a y mají význam uvedený v bodě 1.