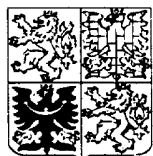


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **198-93**

(22) Přihlášeno: **15. 02. 93**

(40) Zveřejněno: **16. 02. 94**
(Věstník č. 2/94)

(47) Uděleno: **05. 03. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13. 05. 98**
(Věstník č. 5/98)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 209/42

(73) Majitel patentu:

VITA-INVEST, S.A., Barcelona, ES;
QUMICA SINTETICA, S.A., Madrid, ES;

(72) Původce vynálezu:

Barjoan Pere Dalmases, Barcelona, ES;
Olondriz Francisco Marquillas, Barcelona,
ES;
Rovira Ana Bosch, Barcelona, ES;
Ges José Maria Calderó, Barcelona, ES;

(74) Zástupce:

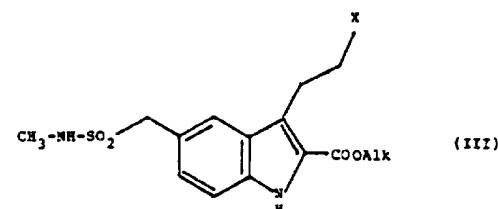
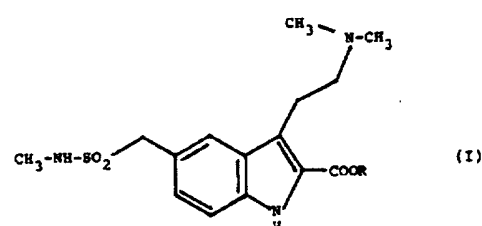
Čermák Karel JUDr. advokát, Národní 32,
Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Způsob výroby
2-karboxy-3-[2-(dimethylamino)-ethyl]-N-
methyl-1H-indol-5-methansulfonamidu a
jeho nižších alkylesterů**

(57) Anotace:

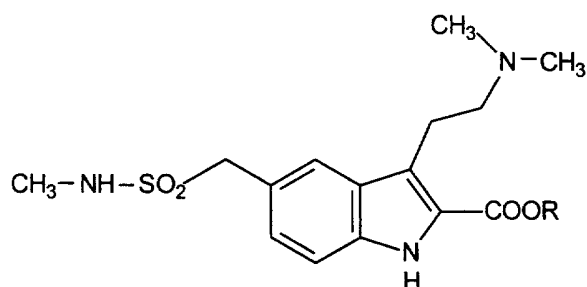
Způsob výroby 2-karboxy-3-[2-(dimethylamino)-ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamidu a jeho nižších alkylesterů obecného vzorce I, kde R představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, který se provádí tak, že se sloučenina obecného vzorce III, kde Alk představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a X představuje odstupující skupinu, nechá reagovat s dimethylaminem za přítomnosti vhodného rozpouštědla, za vzniku dimethylamino-esteru obecného vzorce I, kde R představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, který se popřípadě zmýdelní v alkoholickém nebo vodně-alkoholickém roztoku hydroxidu alkalického kovu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R představuje atom vodíku.



Způsob výroby 2-karboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamidu a jeho nižších alkylesterů

5 Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby 2-karboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamidu a jeho nižších alkylesterů obecného vzorce I



(I),

kde R představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

- 15 Tyto sloučeniny nalézají použití jako meziproducty při syntéze 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamidu což je produkt vykazující užitečné terapeutické vlastnosti proti migréně.

20 Sloučeniny podle vynálezu, ani meziproducty, které slouží pro jejich přípravu, nebyly až dosud popsány.

Dosavadní stav techniky

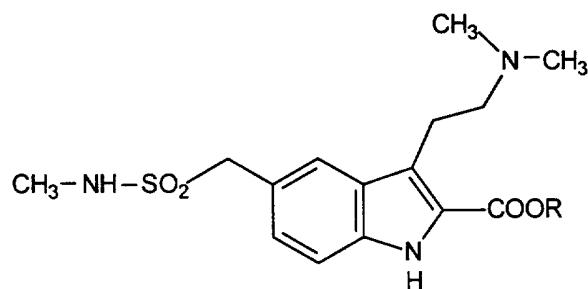
- 25 V US patentu č. 1 189 064 (1968) je popsán způsob výroby 2-alkoxykarbonyl-3-(halogenethyl)-indolů Fisherovou indolizací odpovídajících fenylylhydrazonů v alkoholickém prostředí, nasyceném chlorovodíkem.

30 Výroba fenylylhydrazonů α -keto- δ -valerolaktonu reakcí tohoto lektonu s odpovídajícím fenylylhydrazinem je popsána v J. Lehmann, Arch. Pharm., 320, str. 22 až 29 (1987) a také ve výše citovaném patentu.

Výroba 4-hydrazino-N-methylbenzenmethansulfonamidu, což je výchozí produkt pro syntézu sloučenin pole vynálezu, je popsána v ES 523039.

Podstata vynálezu

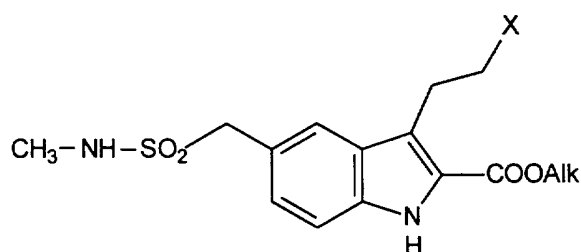
40 Předmětem vynálezu je způsob výroby 2-karboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamidu a jeho nižších alkylesterů obecného vzorce I



(I),

5 kde R představuje atom vodíku (sloučeninou obecného vzorce I je volná kyselina) nebo alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, přednostně methylskupinu nebo ethylskupinu (sloučeninou obecného vzorce I je nižší alkylester).

Sloučeniny obecného vzorce I je možno získat ze sloučenin obecného vzorce III

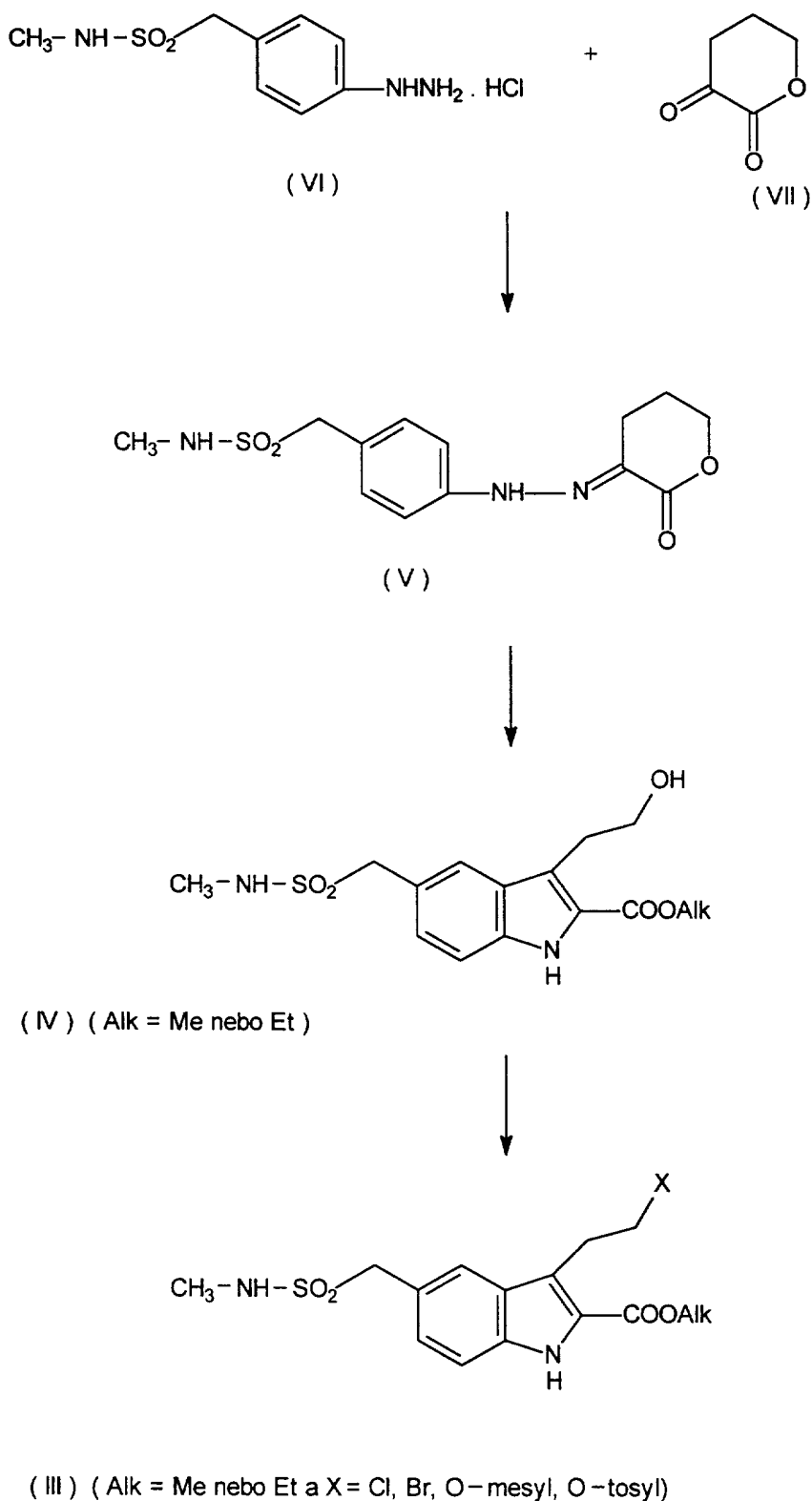


(III),

15 kde Alk představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přednostně methylskupinu nebo ethylskupinu a X představuje odstupující skupinu, jako je atom halogenu, mesylskupina (methansulfonylskupina) nebo tosylskupina (p-toluensulfonylskupina), přednostně tosylskupina, reakcí s alkoholickým roztokem dimethylaminu při teplotě v rozmezí od 0 do 100 °C, přednostně při 75 °C. Dimethylaminoestery obecného vzorce I (R = Alk) se potom přečistí extrakcí ve vodném prostředí a následující alkalizací.

20 Volná dimethylaminokyselina obecného vzorce I (R = H) se potom získá zmýdlením dimethylaminoesteru obecného vzorce I (R = methyl nebo ethyl) v alkalickém prostředí, například v 5% ethanolickém roztoku hydroxidu draselného při teplotě v rozmezí od 20 do 100 °C, přednostně při 75 °C. Získaný produkt se potom izoluje konvenčními způsoby a dále přečistí překrystalováním.

25 Sloučeniny obecného vzorce III je možno získat podle následujícího reakčního schématu.



5 Hydrochlorid hydrazinu obecného vzorce VI se nechá reagovat s α -keto- δ -valerolaktonem obecného vzorce VII ve vodném prostředí při 70 °C a pH 2, způsobem popsaným v literatuře (viz stať zabývající se dosavadním stavem techniky). Získaný hydrazon obecného vzorce V se izoluje filtrací a popřípadě se dále přečistí.

Hydroxyestery obecného vzorce IV (v nichž například Alk představuje methylskupinu nebo ethylskupinu) se získají Fisherovou indolizací hydrazonu obecného vzorce V, po níž následuje transesterifikace, která se provádí ve stejném reakčním prostředí. Postup se provádí v roztoku suchého chlorovodíku v odpovídajícím alkoholu (například methanolu nebo ethanolu), při koncentraci kyseliny v rozmezí od 3N do 10N, přednostně 5N, pokud se použije ethanolu. Reakce se může provádět při teplotě v rozmezí od 0 do 80 °C, přednostně při 20 °C. Produkty obecného vzorce IV se izolují konvenčními postupy; jejich další čištění není nutné.

Sloučeniny obecného vzorce III se získají z hydroxyesterů obecného vzorce IV substitucí hydroxyskupiny atomem halogenu, za použití konvenčních halogenačních reakčních činidel nebo reakcí těchto látek s mesylchloridem nebo tosylchloridem.

Substituční reakce odstupující skupiny ve sloučeninách obecného vzorce III dimethylaminem probíhá za použití tosylátů za obzvláště mírných podmínek. Tyto sloučeniny se účelně získají reakcí hydroxyesterů obecného vzorce IV s tosylchloridem, za přítomnosti pyridinu, jako rozpouštědla a 5 až 10 % molárních, vztaženo na sloučeninu obecného vzorce IV, 4-dimethylaminopyridinu, jako katalyzátoru. Reakce se může provádět při teplotě v rozmezí od 0 do 50 °C, přednostně při 20 °C.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které uvádějí nejlepší provedení vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

25 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Výroba hydrazonu obecného vzorce V

Roztok 0,371 mol α -keto- δ -valerolaktonu, který se získá dekarboxylací 69 g (0,371 mol) α -ethoxyalyl- γ -butyrolaktonu, ve 150 ml kyseliny sírové, zahřátý na teplotu refluxu, se přikape k předchlazenému roztoku (5 °C) 95 g (0,378 mol) hydrochloridu 4-hydrazin-N-methylbenzenmethansulfonamidu a 19,4 g hydroxidu draselného v 600 ml vody. Po dokončení přikapu se hodnota pH nastaví na 2 vodným roztokem hydroxidu sodného. Směs se 15 minut zahřívá na 60 °C za intenzivního míchání a potom se její teplota nechá vyrovnat s teplotou místnosti. Vzniklá světle žlutá sraženina se odfiltruje a promyje vodou. Získaná pevná látka se vysuší při 45 °C, čímž se získá 111 g (96 %, vztaženo na hydrazin) hydrazonu obecného vzorce V.

Teplota tání: 190 až 191 °C

IČ (KBr), cm^{-1} : 3419, 3309, 3277, 2947, 1690, 1614, 1582, 1529, 1387, 1308, 1250, 1152, 1124, 1073, 1052, 840, 578.

NMR (DMSO- d_6), ppm: 1,65 (m, 2H, γ -laktanové protony), 2,55 (d, $J = 7$, 3H; CH_3 NH-), 3,45 (t, $J = 7$, 2H; β -laktanové protony), 4,10 (široký signál, 2H, δ -laktanové protony), 4,20 (s, 2H; $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$), 6,85 (q, $J = 7$, 1H; $\text{CH}_3\text{NH}-$), 7,30 (s, 4H; aromatické protony), 10,00 (s, 1H; $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$)

Elementární analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (molekulová hmotnost: 311,36):

vypočteno: C 50,15; H 5,50; N 13,50; S 10,30

nalezeno: C 50,19; H 5,48; N 13,53; S 10,31 %

Příklad 2

Výroba 2-ethoxykarbonyl-3-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamidu (sloučenina obecného vzorce IV, Alk = ethyl)

5 70,0 g (0,255 mol) hydrazinu obecného vzorce V se přidá k 700 ml míchaného 10N roztoku suchého chlorovodíku v bezvodém ethanolu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, potom se zředí 700 ml bezvodého ethanolu a míchá dalších 15 hodin při teplotě místnosti. Dále se reakční směs nalije na 700 g ledu a její pH se pevným bezvodým uhličitánem
10 draselným upraví na 8 až 9. Ethanol se za vakua oddestiluje a zbytek se 4x extrahuje, vždy 250 ml ethylacetátu. Spojené organické vrstvy se promyjí 250 ml nasyceného vodného chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří do sucha a tím se získá 47,4 g (62 %) produktu ve formě pěny. Surový produkt se přečistí filtrací přes silikagel, za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu (1 : 1), jako elučního činidla, po níž následuje
15 překrystalování ze směsi ethanolu a vody.

Teplota tání: 153,5 až 155,5 °C

20 IČ (KBr), cm^{-1} : 3336, 2928, 1694, 1553, 1445, 1378, 1317, 1253, 1155, 1119, 1090, 1040, 897, 846, 782, 531

NMR (DMSO- d_6), ppm: 1,35 (t, J = 7, 3H; $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2,55 (s, 3H; $\text{CH}_3\text{NH}-$), 3,25 (t, J = 7, 2H; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 5,55 (t, J = 7, 2H; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4,29 (q, J = 7, 2H; $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$),
25 4,31 (s, 1H; $-\text{OH}$), 4,35 (s, 2H; $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$), 6,75 (široký signál, 1H; $\text{CH}_3\text{NH}-$), 7,30 (AB systém, J = 8, 2H; aromatické protony v poloze C6 a C7), 7,60 (s, 1H; aromatický proton v poloze C4), 13,2 (s, 1H; NH indolu)

Elementární analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (molekulová hmotnost: 340,39):

vypočteno: C 52,93; H 5,92; N 8,23; S 9,42
30 nalezeno: C 52,97; H 5,90; N 8,26; S 9,39 %

Příklad 3

35 Výroba 2-ethoxykarbonyl-3-(2-tosyloxyethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamidu (sloučenina obecného vzorce III, Alk = ethyl, X = Ots)

K míchanému roztoku 44,4 g (0,13 mol) sloučeniny obecného vzorce IV (Alk = ethyl) ve 256 ml pyridinu se přidá 38 g (1,5 ekvivalentu) tosychloridu a 1,7 g (0,1 ekvivalentu) 4-dimethyl-aminopyridinu a v míchání se pokračuje 1 hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do
40 1 l předchlazeného (0 °C) 3N roztoku chlorovodíku. Směs se 3 x extrahuje, vždy 400 ml dichlormethanu. Spojené organické vrstvy se postupně promyjí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitánu sodného a vodným roztokem chloridu sodného. Potom se organická vrstva vysuší bezvodným síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje do sucha. Tak se získá 55 g
45 (86 %) tosylátu obecného vzorce III (Alk = ethyl), ve formě bílé pevné látky, kterou lze dále přečistit filtrací přes silikagel, za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu, jako elučního činidla.

Teplota tání: 130 až 131 °C

50 IČ (KBr), cm^{-1} : 3301, 2968, 2960, 1545, 1358, 1316, 1256, 1177, 1122, 1001, 949, 911, 783, 662, 578, 554 a 533.

NMR (DMSO- d_6), ppm: 1,30 (t, $J = 7$, 3H; $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2,30 (s, 3H; $\text{CH}_3\text{NH}-$), 2,65 (s, 3H; $\text{CH}_3-\text{Ph}-\text{SO}_2-\text{O}-$), 3,32 (t, $J = 8$, 2H; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$), 4,00 až 4,60 (složitý systém, 6H; $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ a $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OTs}$), 7,30 (AB systém, $J = 10$, 4H; aromatické protony tosylskupiny), 7,35 (AB systém, $J = 8$, 2H; aromatické protony v poloze C6 a C7), 7,52 (s, 1H; aromatický proton v poloze C4), 9,05 (s, 1H; NH indolu).

Elementární analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$ (molekulová hmotnost: 494,58):

vypočteno: C 53,43; H 5,30; N 5,66; S 12,96

nalezeno: C 53,39; H 5,33; N 5,61; S 13,00 %

Příklad 4

Výroba 2-ethoxykarbonyl-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indolmethansulfonamidu (sloučenina obecného vzorce I, R = ethyl)

49,4 g (0,1 mol) sloučeniny obecného vzorce III (Alk = ethyl, X = OTs) se rozpustí ve 200 ml 33% alkoholického roztoku dimethylaminu. Roztok se 15 hodin míchá při teplotě místnosti a potom se 30 minut vaří pod zpětným chladičem. Potom se rozpouštědlo odpaří do sucha a zbytek se rozpustí ve 200 ml 3N kyseliny chlorovodíkové. Směs se 3x promyje, vždy 80 ml dichlormethanu. Promytá vodná vrstva se ochladí, její pH se nastaví na 12 10N hydroxidem sodným a extrahuje se 3 x, vždy 100 ml dichlormethanu. Spojené organické vrstvy se promyjí 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří do sucha a tak se získá 30 g (83 %) sloučeniny obecného vzorce I (R = ethyl). Surový produkt se překrystaluje z ethanolu.

Teplota tání: 153 až 155 °C

IČ (KBr), cm^{-1} : 3343, 2945, 2790, 1674, 1545, 1446, 1322, 1264, 1116, 1012, 781, 736

NMR (DMSO- d_6), ppm: 1,40 (t, $J = 7$, 3H; $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2,30 (s, 6H; $-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$), 2,50 (m, 2H; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}$), 2,70 (s, 3H; $\text{CH}_3\text{NH}-$), 3,00 (m, 2H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 4,25 (s, 2H; $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$), 4,30 (q, $J = 7$, 2H; $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 7,25 (s, 2H aromatické protony v poloze C6 a C7), 7,55 (s, 1H; aromatický proton v poloze C4), 9,30 (s, 1H; NH indolu).

Elementární analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (molekulová hmotnost: 367,46):

vypočteno: C 55,57; H 6,86; N 11,44; S 8,72

nalezeno: C 56,00; H 6,90; N 11,41; S 8,69 %

Příklad 5

Výroba 2-karboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamidu (sloučenina obecného vzorce I, R = H)

14,3 g (0,04 mol) sloučeniny obecného vzorce I (R = ethyl) se rozpustí ve 140 ml 5% roztoku hydroxidu draselného v ethanolu. Výsledný roztok se 5 hodin vaří pod zpětným chladičem, potom se ochladí a zbaví rozpouštědla oddestilováním do sucha. Zbytek se rozpustí ve 100 ml vody a roztok se 3 x promyje, vždy 70 ml dichlormethanu. Potom se vodný roztok ochladí na 5 °C a jeho pH se nastaví ledovou kyselinou octovou na 6. V míchání se pokračuje při 5 °C 1 hodinu a vysrážená pevná látka se odfiltruje a vysuší při 45 °C. Tak se získá 12,6 g (96 %) sloučeniny obecného vzorce I, (R = H).

Teplota tání: 245 až 250 °C (za rozkladu)

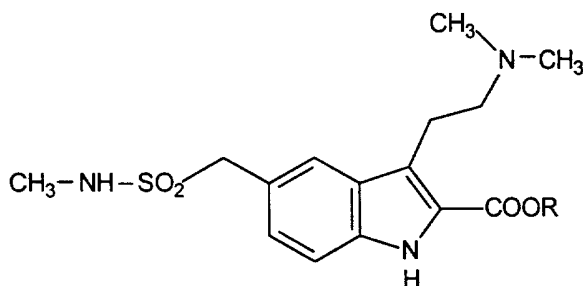
IČ (KBr), cm^{-1} : 3405, 3275, 1600, 1343, 1296, 1120, 972.

NMR (DMSO- d_6), ppm: 2,65 (široký singlet, 9H; $\text{CH}_3\text{NH}-$ a $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,05 (m, 2H; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}$), 3,35 (m, 2H; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}$), 4,35 (s, 2H; $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$), 5,10 (široký singlet, 1H, proton aminokyseliny), 6,85 (široký signál, 1H; $\text{CH}_3\text{NH}-$), 7,25 (B systém, $J=8$, 2H; aromatické protony v poloze C6 a C7), 7,55 (s, 1H; aromatický proton v poloze C4), 12,15 (s, 1H; NH indolu).

Elementární analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (molekulová hmotnost: 339,41):
 vypočteno: C 53,08; H 6,24; N 12,38; S 9,45
 nalezeno: C 53,10; H 6,28; N 12,36; S 9,44 %

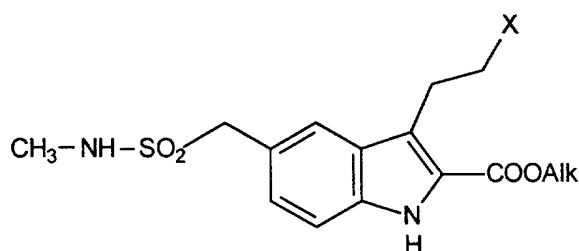
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby 2-karboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methan-sulfonamidu a jeho nižších alkylesterů obecného vzorce I



(I),

kde R představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III



(III),

kde Alk představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a X představuje odstupující skupinu, nechá reagovat s dimethylaminem za přítomnosti vhodného rozpouštědla, za vzniku dimethylaminoesteru obecného vzorce I kde R představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, který se popřípadě zmýdelní v alkoholickém nebo vodně-alkoholickém roztoku hydroxidu alkalického kovu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R představuje atom vodíku.

2. Způsob výroby 2-karboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methan-sulfonamidu a jeho nižších alkylesterů podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R představuje

atom vodíku nebo methylskupinu nebo ethylskupinu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako sloučeniny obecného vzorce III použije sloučeniny, kde Alk představuje methylskupinu nebo ethylskupinu a X má význam uvedený v nároku 1.

- 5 3. Způsob výroby 2-karboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methan-sulfonamidu a jeho nižších alkylesterů podle nároků 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako sloučeniny obecného vzorce III použije sloučeniny, kde Alk má význam uvedený v nároku 1 nebo 2 a X představuje atom halogenu, methansulfonylskupinu nebo p-toluen-sulfonylskupinu, přednostně p-toluensulfonylskupinu.
- 10 4. Způsob výroby 2-karboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methan-sulfonamidu a jeho nižších alkylesterů podle nároků 1 až 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se sloučenina obecného vzorce III nechá reagovat s roztokem dimethylaminu v alkoholickém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol nebo isopropylalkohol, přednostně ethanol.
- 15 5. Způsob výroby 2-karboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methan-sulfonamidu a jeho nižších alkylesterů podle nároků 1 až 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se reakce sloučeniny obecného vzorce III s dimethylaminem provádí při teplotě v rozmezí od 0 do 100 °C, přednostně při 75 °C.
- 20 6. Způsob výroby 2-karboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methan-sulfonamidu podle nároků 1 až 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se zmýdelnění dimethyl-aminoesteru obecného vzorce I, kde R představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, provádí v 5% ethanolickém roztoku hydroxidu draselného.
- 25 7. Způsob výroby 2-karboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methan-sulfonamidu podle nároků 1 až 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se zmýdelnění dimethyl-aminoesteru obecného vzorce I, kde R představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, provádí při teplotě v rozmezí od 20 do 100 °C, přednostně při 75 °C.
- 30

35

Konec dokumentu
