

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

305 066

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 263/22 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)
C07C 251/24 (2006.01)
C07D 205/08 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2008-107**
 (22) Přihlášeno: **25.02.2008**
 (40) Zveřejněno: **24.02.2010**
(Věstník č. 8/2010)
 (47) Uděleno: **11.03.2015**
 (24) Oznámení o udělení ve věstníku: **22.04.2015**
(Věstník č. 16/2015)

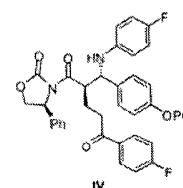
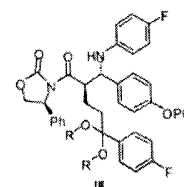
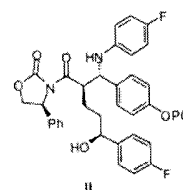
(56) Relevantní dokumenty:

WO 00/34240 A1; WO 2006/086562 A2; WO 2007/119106 A2; WO 2007/120824 A2.

(73) Majitel patentu:
Zentiva, k.s., Praha 10, Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Hana Štěpánková, Český Brod, CZ
Josef Hájíček, Praha 2, CZ
Markéta Slavíková, Libčice nad Vltavou, CZ
Josef Zezula, Polná, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
Ivana Jirotková, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2



(54) Název vynálezu:
Způsob výroby (3R,4S)-1-(4-fluorfenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-2-azetidionu

(57) Anotace:
Způsob výroby (S)-alkohol-oxazolididů obecného vzorce II, ve kterém PG značí vodík nebo hydroxyl chránící skupinu, jako je např. trimethylsilyl, terc-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, terc-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl, při němž se ketal-oxazolidid obecného vzorce III, ve kterém PG značí totéž co nahoře a R značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, lineární nebo větvený, jako je methyl, ethyl, isopropyl nebo butyl, nebo R+R dohromady značí dvojvazný alkyl, případně substituovaný 1 nebo 2 alkylovými skupinami, např. 1,2-ethylen, 1,2-propylen, 1,2-butylen, 1,3-propylen nebo 2,2-dimethyl-1,3-propylen, odchrání působením kyselých činidel ve směsi vody a s vodou mísitelného rozpouštědla v rozmezí teplot 0 až 100 °C (stupeň A), a získaný keton-oxazolidid obecného vzorce IV, ve kterém PG má shora uvedený význam, se redukuje asymetrickými činidly v inertním organickém rozpouštědle v rozmezí teplot -30 až +40 °C (stupeň B).

CZ 305066 B6

Způsob výroby (3*R*,4*S*)-1-(4-fluorfenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-2-azetidinonu

5 Oblast techniky

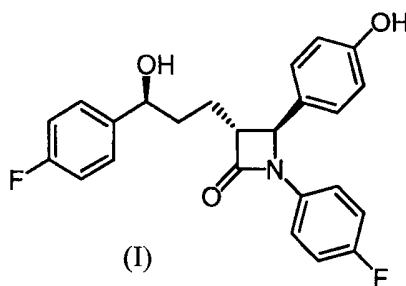
Vynález se týká nového způsobu výroby *O*-chráněných (4*S*)-3-{(2*R*,5*S*)-5-(4-fluorfenyl)-2-[(*S*)-[(4-fluorfenyl)amino](4-hydroxyfenyl)methyl]-5-hydroxypentanoyl}-4-fenyl-1,3-oxazolidin-2-onů.

10

Dosavadní stav techniky

(3*R*,4*S*)-1-(4-fluorfenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-2-azetidinon vzorce (I),

15



známý pod INN názvem ezetimib, je popsán v US Pat. 5 631 365 jako hypolipidemikum snižující intestinální absorpci cholesterolu a jiných sterolů.

20

Podle US patentů 5 739 321 a 5 886 171 se ezetimib vyrábí tak, že se (*S*)-4-hydroxybutanolid aduje na *N*-(4-benzyloxybenzyliden)-4-fluoranilin pomocí LDA při -78 °C, získaný diol se štěpí jodistanem na aldehyd, který reaguje s *O*-trimethylsilylenolem 4-fluoracetofenonu za vzniku aldolu. Ten se dehydratuje za vzniku nenasyceného ketonu, jehož dvojná vazba, nebo současně i benzylová chránicí skupina, se hydrogenuje na palladiovém katalyzátoru. Potom se keton asymetricky redukuje boranem v přítomnosti chirálního ligandu za vzniku ezetimibu, resp. jeho *O*-benzylderivátu, který se hydrogenolyzuje na palladiovém katalyzátoru. Nevýhoda postupu spočívá v nutnosti práce za velmi nízkých teplot a opakovaném použití drahých katalyzátorů typu palladia.

25

30

Postup výroby ezetimibu popsáný v US patentu 5 856 473 vychází z kyseliny 5-(4-fluorfenyl)-4-pentenové, která se převede pomocí oxalylchloridu na chlorid a dále reakcí s (*S*)-4-fenyl-2-oxazolidinonem na acyloxazolidid. Ten se aduje na *N*-(4-benzyloxybenzyliden)-4-fluoranilin pomocí chloridu titaničitého v přítomnosti diisopropylethylaminu za vzniku produktu, který se cyklizuje pomocí bistrimethylsilylacetamidu a katalytického TBAF na olefin-azetidinon. Tento alken se převede na keton působením Pd(OAc)₂ a benzochinonu v přítomnosti chloristé kyseliny. Keton se opět asymetricky redukuje boranem v přítomnosti chirálního ligandu a nakonec se provede hydrogenolýza *O*-benzylové chránicí skupiny. Značnou nevýhodou je opět opakované použití drahých katalyzátorů palladiového typu, a použití toxického oxalylchloridu v tomto postupu.

35

40

Podle zmíněného US patentu 5 631 365 se ezetimib vyrábí tak, že se (*S*)-*N*-(4-methoxykarbonylbutanoyl)oxazolidid syntetizuje z (*S*)-4-fenyl-2-oxazolidinonu a esterchloridu kyseliny glutarové a potom se aduje v přítomnosti chloridu titaničitého na zmíněný *N*-(4-benzyloxybenzyliden)-4-fluoranilin, a získaný produkt se cyklizuje působením bistrimethylsilylacetamidu a katalytického TBAF na ester-azetidinon. Alkalickou hydrolyzou esteru se získá kyselina, která se převede na chlorid kyseliny, jehož reakcí s Grignardovým činidlem v přítomnosti ZnCl₂

45

a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ se vyrobí keton. Ten se asymetricky redukuje diboranem v přítomnosti chirálního ligandu a nakonec se provede hydrogenolýza *O*-benzylové chránicí skupiny na palladiovém katalyzátoru. Značnou nevýhodou je opět opakované použití drahých katalyzátorů palladiového typu, stejně tak jako použití toxického oxalylchloridu.

5

Postup výroby ezetimibu podle WO 2006/137080 je podobný shora uvedenému, a má i obdobné nevýhody. Methylesterchlorid kyseliny glutarové se vyrobí působením oxalylchloridu na příslušnou kyselinu a nechá se reagovat s (*S*)-4-fenyl-2-oxazolidinonem za vzniku (*S*)-*N*-(4-methoxykarbonylbutanoyl)oxazolididu. Ten se aduje v přítomnosti chloridu titaničitého na zmíněný *N*-(4-benzyloxybenzyliden)-4-fluoranilin, a získaný produkt se cyklizuje působením bistrimethylsilylacetamidu a katalytického TBAF na ester-azetidinon. Alkalickou hydrolyzou esteru se získá kyselina, která se převede pomocí oxalylchloridu na chlorid kyseliny, jehož reakcí s Grignardovým činidlem v přítomnosti ZnCl_2 a acetátu přechodného kovu, jako např. palladia, se vyrobí keton. Ten se asymetricky redukuje diboranem v přítomnosti chirálního ligandu a nakonec se provede hydrogenolýza *O*-benzylové chránicí skupiny na palladiovém katalyzátoru. I v tomto případě je značnou nevýhodou postupu opakované použití drahých katalyzátorů palladiového typu, stejně tak jako opakované použití toxického oxalylchloridu.

Postup výroby ezetimibu podle WO 2007/072088 vychází z kyseliny 4-(4-fluorbenzoyl)butanové, která je nejprve konvertována v ethylenketal a potom reakcí s (*S*)-4-fenyl-2-oxazolidinonem v (*S*)-3-[4-[2-(4-fluorfenyl)-[1,3]-dioxolan-2-yl]butanoyl]-4-fenyloxazolidin-2-on. Jeho adice na *O*-silylovaný *N*-(4-hydroxybenzyliden)-4-fluoranilin působením trichloridu isopropoxidu titaničitého poskytla produkt, který byl cyklizován pomocí bistrimethylsilylacetamidu a katalytického TBAF na ketal azetidinon a ochráněn na keton azetidinon pomocí montmorillonitu K10. Takto vyrobený silylovaný keton byl redukován diboranem v přítomnosti chirálního (*R*)-*o*-tolyl-CBS-oxazaborolidinu. Získaný *O*-silylovaný ezetimib s de > 98 % byl nakonec ochráněn kyselinou sírovou v isopropylalkoholu.

Postup výroby podle WO 2007/119106 zahrnuje nejen výše uvedený ketal (*S*)-3-[4-[2-(4-fluorfenyl)-[1,3]-dioxolan-2-yl]butanoyl]-4-fenyloxazolidin-2-on, ale i jeho analog odvozený od 1,3-propandiolu. Jejich adice na *O*-benzylovaný nebo trimethylsilylovaný *N*-(4-hydroxybenzyliden)-4-fluoranilin působením trichloridu isopropoxidu titaničitého poskytla produkty, které byly cyklizovány na ketal azetidinony pomocí bistrimethylsilylacetamidu a katalytického TBAF, a potom ochráněny na keton azetidinony pomocí kyseliny *p*-toluensulfonové v acetonu. Takto vyrobený benzyloxy keton byl redukován boranem v přítomnosti chirálního (*R*)-2-methyl-CBS oxazaborolidinu a následně ochráněn hydrogenací na Pd/C. Alternativně byl ezetimib získán toutéž CBS redukcí hydroxy ketonu.

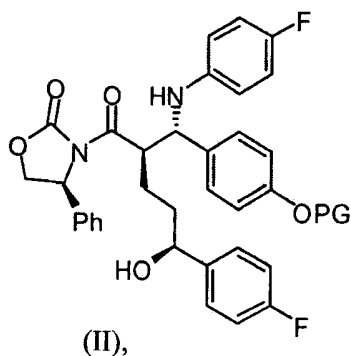
Obdobný postup syntézy ezetimibu z 5- i 6-členných ketalů a chráněných iminů je popsán i v patentové přihlášce WO 2007/120824.

Společným problémem těchto tří postupů je chemoselektivita a diastereoselektivita CBS redukce ketonů boranem a následně potom pracné závěrečné čištění vyrobeného ezetimibu.

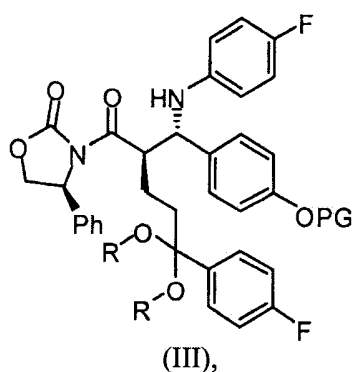
45

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob výroby (*S*)-alkohol-oxazolididů obecného vzorce II



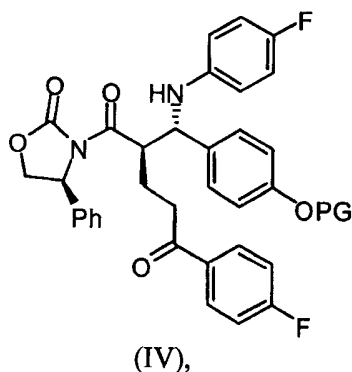
ve kterém PG značí vodík nebo hydroxyl chránící skupinu, jako je např. trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl, jehož podstata spočívá v tom, že se ketal-oxazolidid obecného vzorce III



ve kterém PG značí totéž co nahoře a R značí alkyl s 1–4 atomy uhlíku, lineární nebo větvený, jako je methyl, ethyl, isopropyl nebo butyl, nebo R+R dohromady značí dvojvazný alkyl, případně substituovaný 1 nebo 2 alkylovými skupinami, např. 1,2-ethylen, 1,2-propylen, 1,2-butylen, 1,3-propylen nebo 2,2-dimethyl-1,3-propylen,

odchrání působením kyselých činidel ve směsi vody a s vodou mísitelného rozpouštědla v rozmezí teplot 0 až 100 °C (stupeň A),

a získaný ketal-oxazolidid obecného vzorce IV



ve kterém PG má shora uvedený význam,

se redukuje asymetrickými činidly v inertním organickém rozpouštědle v rozmezí teplot –30 až +40 °C (stupeň B).

Zjistili jsme, že *O*-chráněné (4*S*)-3-[(2*R*)-5-(4-fluorfenyl)-2-[(*S*)-[(4-fluorenyl)amino](4-hydroxyfenyl)methyl]-5-oxopentanoyl]-4-fenyl-1,3-oxazolidin-2-ony (dále keton-oxazolidinidy) obecného vzorce IV a *O*-chráněné (4*S*)-3-[(2*R*,5*S*)-5-(4-fluorfenyl)-2-[(*S*)-[(4-fluorfenyl)amino](4-hydroxyfenyl)methyl]-5-hydroxypentanoyl]-4-fenyl-1,3-oxazolidin-2-ony (dále (*S*)-alkohol-oxazolididy) obecného vzorce II, v nichž PG má shora uvedený význam, jsou nové a představují důležité intermediáty v průmyslově dobře realizovatelné výrobě ezetimibu vzorce I. Přitom se ukázaly jako výhodné sloučeniny obecných vzorců II a IV, v nichž PG značí skupinu trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl, a z nich zvláště výhodná skupina benzyloxykarbonylová, *tert*-butyldimethylsilylová a benzylová.

Dále jsme zjistili, že redukce ketonů obecného vzorce IV na (*S*)-alkoholy obecného vzorce II pomocí CBS boranové metody je nejen vysoce diastereoselektivní, ale i vysoce chemoselektivní. Vysoká chemoselektivita je umožněna tím, že v molekulách obecného vzorce II a IV není přítomno citlivé azetidionové seskupení. To přispívá k výhodnosti postupu výroby ezetimibu vzorce I z chráněných keton-oxazolidinů obecného vzorce III přes keton-oxazolididy obecného vzorce IV a (3*S*)-alkohol-oxazolididy obecného vzorce II.

Stupeň A. Ketal obecného vzorce III, ve kterém PG i R značí totéž co nahoře, se hydrolyzuje působením kyselých činidel, jako jsou organické kyseliny, např. kyselina *p*-toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina octová, nebo anorganické kyseliny, např. kyselina chlorovodíková, ve směsi vody a s vodou mísitelného rozpouštědla, jako je tetrahydrofuran, aceton, methylethylketon nebo isobutylmethylketon, nebo alkohol, např. methanol nebo ethanol, v rozmezí teplot 20 až 100 °C, výhodně při 50 °C až teplota varu směsi.

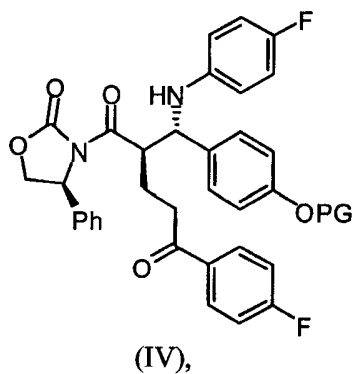
Stupeň B. Ketony obecného vzorce IV, ve kterém PG i R značí totéž co nahoře, se redukují asymetrickými činidly v inertním organickém rozpouštědle v rozmezí teplot -30 až +40 °C. Jako asymetrické činidlo se používá boranu v přítomnosti chirálního ligandu, nebo zdroje vodíku v přítomnosti chirálního katalyzátoru.

Při použití boranu v přítomnosti chirálního ligandu se jako zdroj boranu může použít komplex boranu např. s dimethylsulfidem, tetrahydrofuranem, dimethylanilinem nebo diethylanilinem, a jako chirální ligand se použije 2-substituovaný (*R*)-CBS-oxazaborolidin, jako například (*R*)-2-methyl-CBS-oxazaborolidin nebo (*R*)-2-(*o*-tolyl)-CBS-oxazaborolidin v množství 1 až 100 % mol., s výhodou 5 až 25 % mol. Redukce se provádí v přítomnosti katalytického množství protických nebo Lewisových kyselin, jako je kyselina methansulfonová, *p*-toluensulfonová, trifluoroctová, bortrifluor etherát nebo β -chlordiisopinokamfenylboran.

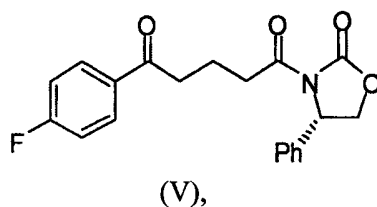
Vhodnými inertními organickými rozpouštědly jsou např. tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, *tert*-butylmethylether, toluen nebo dichlormethan, nebo jejich směsi. Přitom se redukce s výhodou provádí při -25 až -15 °C, nebo při 20 až +30 °C.

Při použití asymetrického činidla sestávajícího ze zdroje vodíku v přítomnosti chirálního katalyzátoru se jedná o asymetrickou homogenní redukci. Jako zdroj vodíku se použije buď přímo vodíku, nebo jeho zdroje, jako je kyselina mravenčí, její soli, např. triethylamonium-formiát, nebo isopropylalkohol. Jako chirální katalyzátor se používá komplexu přechodného kovu, např. železa, rhodia a ruthenia a jejich kombinace, v přítomnosti chirálního ligandu, nebo komplexu shora uvedených přechodných kovů s chirálním ligandem zabudovaným v molekule, výhodně např. (*R*)-4-isopropyl-2-[(*R*)-2-(difenylfosfino)ferrocen-1-yl]oxazolin trifenylfosfino ruthenium(II)chloridu. Je výhodné připravovat chirální katalyzátory *in situ*.

Tento vynález rovněž zahrnuje nový způsob výroby *O*-chráněných (4*S*)-3-[(2*R*)-5-(4-fluorfenyl)-2-[(*S*)-[(4-fluorfenyl)amino](4-hydroxyfenyl)methyl]-5-oxopentanoyl]-4-fenyl-1,3-oxazolidin-2-onů (dále keton-oxazolididy) obecného vzorce IV



ve kterém PG značí vodík nebo hydroxyl chránící skupinu, jako je např. trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl,
 5 vycházející z (*S*)-3-[5-(4-fluorfenyl)-1,5-oxopentyl]-4-fenyloxazolidin-2-onu vzorce V



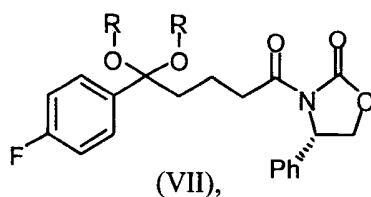
10 který se ketalizuje reakcí s jednosytným alkoholem obecného vzorce VI



15 ve kterém R značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, lineární nebo větvený, jako je methyl, ethyl, isopropyl nebo butyl,

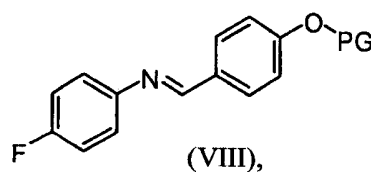
v přítomnosti urychlovače v rozmezí teplot 10 až 100 °C (stupeň 1),

20 získaný ketal-oxazolidid obecného vzorce VII



ve kterém R značí totéž co nahoře,

25 se nechá reagovat s chráněným iminem obecného vzorce VIII

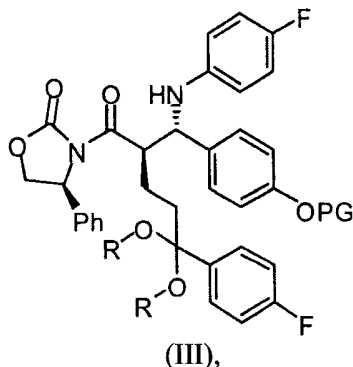


ve kterém PG značí totéž co nahoře,

v přítomnosti Lewisovské kyseliny a silné organické báze v inertním organickém rozpouštědle v rozmezí teplot -40 až 0 °C (stupeň 2),

a získaný ketal-oxazolidid obecného vzorce III

5



ve kterém R i PG má shora uvedený význam,

- 10 se odchrání působením kyselých činidel ve směsi vody a s vodou mísitelného rozpouštědla v rozmezí teplot 0 až 100 °C (stupeň 3).

Zjistili jsme, že keton-oxazolididy obecného vzorce IV, ve kterém PG značí vodík nebo hydroxyl chránící skupinu, jako je např. trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl, nebo trityl, je možno výhodně vyrábět postupem, který využívá chránění karbonylu ve sloučenině vzorce V ve formě dialkylacetalů obecného vzorce VII. Velká výhoda postupu spočívá v tom, že se reakcí s iminy obecného vzorce VIII z nich připravěné acetal-oxazolididy obecného vzorce III velmi snadno kyselé odchrání za vzniku žádaných ketonů obecného vzorce IV.

20

Tento postup výroby keton-oxazolididů obecného vzorce IV sestává ze tří stupňů, které jsou dále detailně popsány.

25 Stupeň 1. (*S*)-3-[5-(4-fluorfenyl)-1,5-oxopentyl]-4-fenyloxazolidin-2-on vzorce V se ketali-
zuje reakcí s alkoholy R-OH obecného vzorce VI, ve kterém R značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,
lineární nebo větvený, jako je methyl, ethyl, isopropyl nebo butyl, v přítomnosti urychlovače
v rozmezí teplot 10 až 100 °C, s výhodou při 50 °C až teplota varu směsi. Jako urychlovač se po-
užívá silná minerální nebo organická kyselina, jako např. kyselina sírová nebo *p*-toluensulfonová
30 v přítomnosti činidla odnímajícího vodu, jako např. molekulárního síta, výhodně trialkyl-orto-
formiátu, jako např. trimethyl-ortoformiátu nebo triethyl-ortoformiátu. Výhodně je možno postu-
povat tak, že se u výševroucích alkoholů R-OH použije trimethyl-ortoformiátu, a vznikající
methanol se odděluje rektifikací.

35 Stupeň 2. (*S*)-Ketal-oxazolididy obecného vzorce VII, ve kterém R má shora uvedený význam,
se podrobí reakci s chráněnými iminy obecného vzorce VIII, v němž PG je vodík nebo hydroxyl
chránící skupina, jako je např. trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, *tert*-
butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl, v přítomnosti Lewisovské kyseliny, např. chlori-
du titaničitého nebo alkoxydu trichloridu titaničitého, v množství 1 až 2 ekvivalenty, přednostně
40 1,1 až 1,4 ekvivalentů. Adice se provádí za přítomnosti silné organické báze, přednostně diiso-
propylethylaminu, v množství 2 až 5 ekvivalentů, v inertním organickém rozpouštědle jako jsou
dichlormethan, dichlorethan, toluen, *tert*-butylmethylether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydro-
furan, v rozmezí teplot -40 až 0 °C, přednostně při -35 až -15 °C.

45 Postup je možno výhodně provádět one-pot způsobem tak, že se nejprve připraví in situ chráněný
imin obecného vzorce VIII reakcí iminu VIII (PG = H) s chránicími činidly PG-X, v nichž má

PG shora uvedený význam a X je odstupující skupina, jako např. chlor, a potom se na něj aduje acetal–oxazolidid vzorce VII způsobem uvedeným výše.

5 Stupeň 3. Ketal obecného vzorce III, ve kterém PG i R značí totéž co nahoře, se hydrolyzuje působením kyselých činidel, jako jsou organické kyseliny, např. kyselina *p*-toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina octová, nebo anorganické kyseliny, např. kyselina chlorovodíková, ve směsi vody a s vodou mísitelného rozpouštědla, jako je tetrahydrofuran, aceton, methylethylketon nebo isobutylmethylketon, nebo alkohol, např. methanol nebo ethanol, v roz-
10 mezi teplot 10 až 100 °C, výhodně při 20 °C až teplota varu směsi.

Následující příklady provedení ilustrují, avšak nikterak neomezují, obecnost způsobu výroby podle vynálezu.

15 Příklad 1

Příprava (*S*)-3-[5,5-dimethoxy-5-(4-fluorfenyl)-1-oxopentyl]-4-fenyloxazolidin-2-onu

K suspenzi 15,0 g (42,15 mmol) (*S*)-3-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-oxobutyl]-4-fenyloxazolidin-2-
20 onu v methanolu (300 ml) se přidá trimethyl-ortoformiát (22,2 g, 0,21 mol, 5 ekviv) a kyselina *p*-toluensulfonová (0,25 g). Směs se míchá 18 h za laboratorní teploty a získaný roztok se potom zahřívá k varu 5 h. Po ochlazení se přidá toluen (400 ml) a 9% roztok NaHCO₃ (170 ml). Odděle-
ná vodná fáze se extrahuje toluenem (100 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (150 ml) a po vysušení se odpaří.

25 Výtěžek: 17,5 g sklovité látky. HPLC: čistota 95,5 %.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7,44 až 7,19 (m, 7H), 6,99 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,33 (dd, *J* = 8,7 Hz, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,59 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,79 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,93 až 1,82 (m, 2H), 1,36 až 1,20 (m, 2H).
30

Příprava sloučeniny obecného vzorce IV (PG = Cbz)

K suspenzi *N*-(4-hydroxybenzyliden)-4-fluoranilinu (3,73 g; 17,35 mmol) v dichlormethanu
35 (46 ml) se za míchání a chlazení na 5 °C přidá diisopropylethylamin (9,5 ml, 55,5 mmol) a potom během 5 min 50% toluenový roztok benzyl-chlorformiátu (6,5 ml, 19,08 mmol; 1,1 ekviv.). Získaný roztok se ponechá ohřát během 1 h na 10 °C, přičemž průběh reakce se sleduje TLC. Potom se roztok ochladí na -30 °C, a za míchání se přidá roztok (*S*)-3-[5,5-dimethoxy-5-(4-
40 fluorfenyl)-1-oxopentyl]-4-fenyloxazolidin-2-onu (5,58 g, odpovídá 13,44 mmol) v dichlormethanu (25 ml) během 5 min. Směs se dále chladí na -33 °C, a po 45 min míchání se začne přidávat, během 30 min, roztok TiCl₃(*Oi*-Pr), který se předem připraví smícháním TiCl₄ (1M roztok v CH₂Cl₂; 13,0 ml, 13,0 mmol) a Ti(*Oi*-Pr)₄ (1,32 ml, 4,4 mmol) v CH₂Cl₂ (21 ml) při 10 °C a následným mícháním 45 min. Získaný temný roztok se míchá 3 h při téže teplotě, a potom se
45 během 5 min přidá kyselina octová (3,6 ml), a dále se míchá 5 min při -33 °C. K reakční směsi se potom přidá 0,46M roztok natrium dihydrogen citrátu (90 ml). Reakční směs se intenzívně míchá 30 min, organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje CH₂Cl₂ (40 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (40 ml), vysuší se (Na₂SO₄) a odpaří se na rotační vakuové odparce. K odparku (13,3 g) se přidá methanol (70 ml) a suspenze se zahřívá k varu 1 h a potom udržuje
50 za laboratorní teploty 2 h. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje se MeOH (2x 20 ml) a vysuší se při 45 °C. T.t. 178 až 179 °C.

Výtěžek: 5,55 g (58,6 %) sloučeniny vzorce IV (PG = Cbz). HPLC: diastereoizomerní čistota 98,7 %.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (m, 2H), 7,50 až 7,34 (m, 6H), 7,27 až 6,99 (m, 10H), 6,74 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,37 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 4,4 Hz, 2H), 5,42 (dd, *J* = 8,5 Hz, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,03 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,65 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,59 (dt, *J* = 8,5 Hz, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,18 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,88 (dt, *J* = 7,3 Hz, *J* = 1,4 Hz, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

Příprava sloučeniny vzorce II (PG = Cbz)

Do roztoku ketonu obecného vzorce IV (PG = Cbz) (6,00 g, 8,51 mmol) v suchém THF (200 ml) se při laboratorní teplotě přidá 1M roztok (*R*)-Me-CBS katalyzátoru (2,12 ml, 2,12 mmol, 25 % mol.) pod argonem. Reakční směs se míchá 10 min a potom se během 1 h přikape 1M roztok BH₃.Me₂S v CH₂Cl₂ (11,9 ml, 11,9 mmol, 1,4 ekviv.). Po dalších 40 min míchání se reakce po kontrole na TLC ukončí pomalým přidávkem methanolu (20 ml) za chlazení na 10 °C. Potom se přidá 1M vodná HCl (50 ml) a dichlormethan (100 ml) a po 10 min míchání se organický podíl oddělí, promyje se vodou (50 ml) a vysuší se síranem sodným. Filtrace a odpaření rozpouštědel poskytne surový produkt jako pevnou pěnu, která se rozvaří s methanolem (120 ml) a potom se nechá krystalovat přes noc. Vyloučené krystaly se odsají, promyjí se methanolem (15 ml) a vysuší se.

Výtěžek: 5,62 g, tj. 93,4 %, alkoholu obecného vzorce II (R = Cbz). T.t. 165 až 167 °C, HPLC: diastereoizomerní čistota 98,6 %.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7,47 až 7,35 (m, 5H), 7,27 až 7,03 (m, 11H), 6,99 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,73 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,34 (m, 2H), 5,39 (dd, *J* = 8,5 Hz, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,97 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,65 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,60 až 4,49 (m, 2H), 4,37 (dd, *J* = 10,1 Hz, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 3,4 Hz, 1H), 1,86 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 1,85 až 1,41 (m, 4H).

¹H-NMR (250 MHz, CD₃SOCD₃): δ 7,50 až 7,36 (m, 7H), 7,30 (m, 2H), 7,25 až 7,07 (m, 7H), 7,06 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,79 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,55 (dd, *J* = 9,1 Hz, *J* = 4,5 Hz, 2H), 6,10 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 5,55 (dd, *J* = 8,5 Hz, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,75 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,53 až 4,27 (m, 3H), 4,08 (dd, *J* = 8,7 Hz, *J* = 4,6 Hz, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

Příklad 2

Příprava sloučeniny obecného vzorce IV (PG = Bn)

Suspenze ketalu obecného vzorce III (R + R = CH₂CH₂, PG = Bn) (8,5 g, 12,06 mmol) a kyseliny *p*-toluensulfonové (0,5 g) ve směsi acetonu (320 ml) a vody (35 ml) se za míchání zahřeje k varu. Po dokončení reakce při této teplotě (TLC, 4 h) se reakční směs zahustí na cca ½ objemu a ponechá se krystalovat při lab. teplotě. Krystaly se odsají, promyjí se studeným acetonem (15 ml), a vysuší se při 50 °C. T.t. 176,5 až 178 °C.

Výtěžek: 7,59 g, tj. 95,3 %, ketonu obecného vzorce IV (PG = Bn). HPLC: diastereoizomerní čistota 98,8 %.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (m, 2H), 7,49 až 7,25 (m, 6H), 7,21 až 6,99 (m, 8H), 6,85 (d se str., *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,74 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,39 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 4,5 Hz, 2H), 5,45 (dd, *J* = 8,5 Hz, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,65 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,55 (dt, *J* = 8,8 Hz, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,18 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 3,4 Hz, 1H), 2,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).

Příklad 3

Příprava sloučeniny vzorce II (PG = Bn)

5

2,00 g (3,03 mmol) sloučeniny obecného vzorce IV (PG = Bn) se rozpustí pod inertem v 100 ml suchého THF. K tomuto roztoku se za laboratorní teploty a míchání přidá 1M roztok (*R*)-2-methyl-CBS-oxazaborolidinu v toluenu (0,75 ml, 0,25 ekviv.). Směs se míchá 10 min a potom se při teplotě místnosti přikape 1M roztok $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ v dichlormethanu (4,24 ml) během 1 h. Po ukončení přidávání se reakční směs míchá ještě 30 minut (TLC), potom se opatrně rozloží methanolem (7 ml) a po 30 min míchání se naředí 1M roztokem HCl (25 ml). Směs se extrahuje dichlormethanem (100 ml), a spojené organické podíly se promyjí vodou (40 ml) a vysuší se bezvodým síranem sodným. Organická rozpouštědla se odpaří na rotační vakuové odparce a surový produkt se vytváří s methanolem (80 ml) a potom se nechá krystalovat 3 h za labor. teploty. Vyloučené krystaly se odsají, promyjí se methanolem (10 ml) a vysuší se při 50 °C.

15

Výtěžek: 1,57 g (78,5 %) alkoholu obecného vzorce II (PG = Bn), t.t. 172,5 až 174 °C. HPLC: diastereoizomerní čistota 98,7 %.

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,44 až 7,28 (m, 5H), 7,22 až 7,01 (m, 9H), 6,96 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,83 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,71 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,35 (m, 2H), 5,39 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,84 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,58 až 4,45 (m, 2H), 4,30 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,16 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 3,3$ Hz, 1H), 1,86 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 1,81 až 1,54 (m, 3H), 1,43 (m, 1H).

25

Příklad 4

Příprava sloučeniny vzorce IV (PG = Cbz)

30

Suspenze ketalu obecného vzorce III ($\text{R} + \text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, PG = Cbz) (3,83 g, 5,02 mmol) a kyseliny *p*-toluensulfonové (0,21 g) ve směsi acetonu (120 ml) a vody (22 ml) se za míchání zahřeje k varu a udržuje se při této teplotě 3 h (TLC). Reakční směs se zahustí na rotační vakuové odparce na cca 1/2 objemu a ponechá se krystalovat při lab. teplotě. Krystaly se odsají, promyjí se studeným acetonem (5 ml), a vysuší se při 40 °C. T.t. 178,5 až 179,5 °C.

35

Výtěžek: 3,44 g, tj. 97,2 %, ketonu obecného vzorce IV ($\text{R} = \text{Cbz}$). HPLC: čistota 98,2 %.

40 Příklad 5

K suspenzi *N*-(4-hydroxybenzyliden)-4-fluoranilinu (4,30 g; 20,0 mmol) a tritylchloridu (5,91 g, 21,2 mmol; 1,06 ekviv.) v dichlormethanu (65 ml) se za míchání a chlazení na 10 °C přidá během 5 min diisopropylethylamin (10,1 ml, 59,0 mmol). Získaný roztok se ponechá ohřát na laboratorní teplotu, přičemž průběh reakce se sleduje TLC. Po ukončení reakce se roztok ochladí na -5 °C, a za míchání se přidá roztok (*S*)-3-[4-[2-(4-fluorfenyl)-[1.3]dioxan-2-yl]-1-oxobutyl]-4-fenyloxazolidin-2-onu (6,62 g, 16,0 mmol) v dichlormethanu (15 ml) během 5 min. Potom se směs ochladí na -32 °C, a po 10 min míchání se začne přidávat, během 20 min, roztok $\text{TiCl}(\text{O}i\text{-Pr})$, který se předem připraví smícháním TiCl_4 (1M roztok v CH_2Cl_2 ; 15,5 ml, 15,5 mmol) a $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1,54 g, 5,17 mmol) v CH_2Cl_2 (25 ml) při 10 °C a následným mícháním 30 min. Získaný temný roztok se míchá 2,5 h při téže teplotě, a potom se během 5 min přidá kyselina octová (4,5 ml), a dále se míchá 10 min při -30 °C. K reakční směsi se potom přidá 0,46M roztok natrium dihydrogen citrátu (120 ml; nebo se naopak reakční směs nalije na tento pufr) a methylenchlorid (50 ml). Reakční směs se intenzívně míchá 20 min, organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje CH_2Cl_2 (50 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou

55

(50 ml), solankou (40 ml) a odpaří se na rotační vakuové odparce. K odparku se přidá methanol (200 ml) a 10% vodná kyselina chlorovodíková (4,5 ml), a směs se míchá při teplotě 25 °C přes noc. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje EtOH (2x10 ml) a vysuší se. Získaný produkt se překrystaluje z ethylacetátu (120 ml), krystaly se odsají, promyjí se ethyl-acetátem a vysuší se při 45 °C. T.t. 210 až 213 °C.

Výtěžek: 4,69 g (51,4 %) sloučeniny vzorce IV (PG = H). HPLC: diastereoizomerní čistota 98,6 %.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,38 až 7,26 (m, 4H), 7,25 až 7,05 (m, 5H), 6,80 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,56 (m, 2H), 6,00 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,55 (dd, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,55 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,76 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,50 až 4,30 (m, 2H), 4,10 (dd, *J* = 8,7 Hz, *J* = 4,5 Hz, 1H), 2,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,69 (m, 2H).

Příklad 6

Příprava sloučeniny obecného vzorce II (PG = H)

Do roztoku ketonu obecného vzorce IV (PG = H) (1,00 g, 1,59 mmol) v THF (35 ml) se přidá 1M toluenový roztok (*R*)-2-methyl-CBS-oxazaborolidinu (0,8 ml, 0,8 mmol; 50 % mol.). Po 15 min míchání při lab. teplotě se během 1 h přikape 1M roztok BH₃.Me₂S v CH₂Cl₂ (3,2 ml, 2 ekviv.), a roztok se míchá při laboratorní teplotě dalších 30 min., přičemž průběh redukce se sleduje TLC. Reakce se ukončí přidáním MeOH (5 ml) při teplotě 0 °C a mícháním při téže teplotě 15 min. Potom se přidá 1M HCl (5 ml) a voda (20 ml), a směs se dále míchá 10 min při 0 °C. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (40 a 15 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (15 ml) a odpaří se na rotační vakuové odparce. Krystalický odparek se překrystaluje z ethanolu (10 ml). Po stání 1 h při lab. teplotě a 1 h při 10 °C se vyloučené krystaly odsají, promyjí ethanolem a vysuší; t.t. 195 až 197 °C.

Výtěžek: 0,75 (75 %) sloučeniny vzorce II (PG = H). HPLC: diastereoizomerní čistota 98,3 %.

¹H-NMR (250 MHz, CD₃SOCD₃): δ 9,29 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,25 – 7,00 (m, 9H), 6,78 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,53 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 4,5 Hz, 2H), 5,91 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,54 (dd, *J* = 8,5 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,74 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,40 až 4,21 (m, 3H), 4,08 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 4,4 Hz, 1H), 1,54 až 1,27 (m, 4H).

Příklad 7

Příprava sloučeniny obecného vzorce II (PG = Cbz)

K suspenzi alkoholu obecného vzorce II (PG = H) (1,50 g; 2,62 mmol) v dichlormethanu (30 ml) se za míchání a chlazení na 5 °C přidá triethylamin (0,29 g, 2,88 mmol) a DMAP (12 mg). Potom se během 10 min přikape 50% toluenový roztok benzylchlorformiátu (1,00 ml, 2,9 mmol; 1,1 ekviv.). Získaný roztok se ponech ohřát během 1 h na 10 °C, přičemž průběh reakce se sleduje TLC. Po celkem 2 h se k reakční směsi přidá voda (25 ml) a oddělená organická fáze se promyje 1 N vodnou HCl (10 ml), 9% vodným NaHCO₃ (15 ml) a opět vodou (15 ml) a vysuší se (Na₂SO₄). Krystalický odparek se vyvaří s methanolem (12 ml) a ponechá stát 1 h při laboratorní teplotě. Krystaly se odsají, promyjí methanolem a vysuší se.

Výtěžek: 1,69 g sloučeniny vzorce II (PG = Cbz), tj. 91,1%. HPLC: čistota 98,3 %.

Příklad 8

Příprava sloučeniny obecného vzorce IV (PG = Cbz)

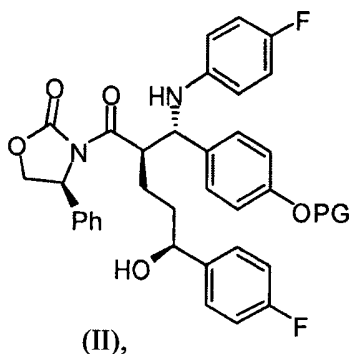
- 5 K suspenzi ketonu obecného vzorce IV (PG = H) (5,97 g; 9,5 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se za míchání přidá triethylamin (1,15 g, 11,39 mmol) a DMAP (15 mg). Potom se za chlazení na 5 °C během 10 min přikape 50% toluenový roztok benzyl-chlorformiátu (3,88 g, 11,39 mmol; 1,2 ekviv.). Získaný roztok se ponechá ohřát během 1 h na 15 °C, přičemž průběh reakce se sleduje TLC. Po celkem 2 h se reakční směs promyje 1N vodnou HCl (30 ml), 9% vodným
- 10 NaHCO₃ (2x 30 ml) a opět vodou (40 ml) a vysuší se (Na₂SO₄). Krystalický odparek se vyvaří 30 min s methanolem (100 ml) a ponechá stát 1 h při laboratorní teplotě. Krystaly se odsají, promyjí methanolem a vysuší se. T.t. 178,5 až 179 °C.

15 Výtěžek: 6,45 (96,4 %) sloučeniny obecného vzorce II (PG = Cbz). HPLC: čistota 98,6 %.

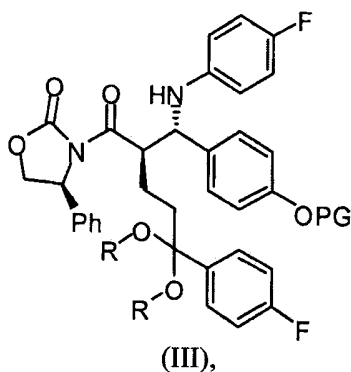
PATENTOVÉ NÁROKY

- 20 1. Způsob výroby *O*-chráněných (4*S*)-3-[(2*R*,5*S*)-5-(4-fluorfenyl)-2-[(*S*)-[(4-fluorfenyl)-amino](4-hydroxyfenyl)methyl]-5-hydroxypentanoyl]-4-fenyl-1,3-oxazolidin-2-onů obecného vzorce II

25



- 30 ve kterém PG značí vodík nebo hydroxyl chránící skupinu, kterým je trimethylsilyl, *tert*-butyl-dimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl, **vyznačující se tím**, že se ketal-oxazolididy obecného vzorce III

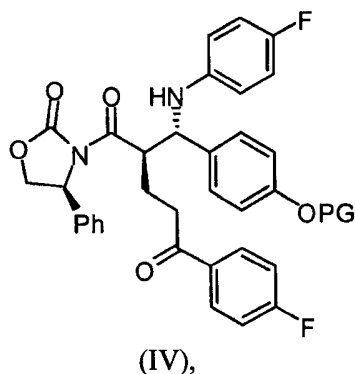


- 35 ve kterém PG značí totéž co nahoře a R značí alkyl s 1–4 atomy uhlíku, lineární nebo větvený, vybraný ze skupiny obsahující methyl, ethyl, isopropyl nebo butyl, nebo obě R+R dohromady

značí dvojvazný alkyl, případně substituovaný 1 nebo 2 alkylovými skupinami, kterými jsou 1,2-ethylen, 1,2-propylen, 1,2-butylen, 1,3-propylen nebo 2,2-dimethyl-1,3-propylen, ochrání působením kyselých činidel ve směsi vody a s vodou mísitelného rozpouštědla v rozmezí teplot 0 až 100 °C,

5

a získaný keton-oxazolidid obecného vzorce IV



10 ve kterém PG má shora uvedený význam,

se redukuje asymetrickými činidly v inertním organickém rozpouštědle v rozmezí teplot -30 až +40 °C (stupeň B).

15 **2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím,** že při ochrání kyselým činidlem se použije organická kyselina, vybraná ze skupiny obsahující kyselinu *p*-toluensulfonovou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu octovou, nebo anorganická kyselina, typu kyselina chlorovodíková nebo sírová.

20 **3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím,** že se ochrání provádí ve směsi vody a s vodou mísitelného rozpouštědla, přičemž rozpouštědlem je tetrahydrofuran, aceton, methylethylketon nebo isobutylmethylketon, nebo alkohol, kterým je methanol nebo ethanol, v rozmezí teplot 20 až 100 °C, výhodně při 50 °C až teplota varu směsi.

25 **4. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím,** že asymetrickým činidlem při redukci je boran v přítomnosti chirálního ligandu.

5. Způsob podle nároku 4, vyznačující se tím, že zdrojem boranu je komplex boranu s dimethylsulfidem, tetrahydrofuranem, dimethylanilinem nebo diethylanilinem.

30

6. Způsob podle nároku 5, vyznačující se tím, že chirálním ligandem je 2-substituovaný (*R*)-CBS-oxazaborolidin, jako například (*R*)-2-methyl-CBS-oxazaborolidin nebo (*R*)-2-(*o*-tolyl)-CBS-oxazaborolidin, v množství 1 až 100 % mol. s výhodou 5 až 20 % mol.

35 **7. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím,** že se redukce provádí v přítomnosti katalytického množství protických nebo Lewisovských kyselin, kterými jsou kyselina methansulfonová, *p*-toluensulfonová, trifluoroctová nebo bortrifluorid etherát.

40 **8. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím,** že inertním organickým rozpouštědlem je tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, *tert*-butylmethylether, toluen nebo dichlormethan, nebo jejich směs.

9. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že se redukce provádí při -25 až -15 °C, nebo při 20 až 30 °C.

45

10. Způsob podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že asymetrickým činidlem při redukci je vodík v přítomnosti chirálního katalyzátoru.

11. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že zdrojem vodíku je plyný vodík, kyselina mravenčí nebo její soli s aminy, nebo isopropylalkoholu.

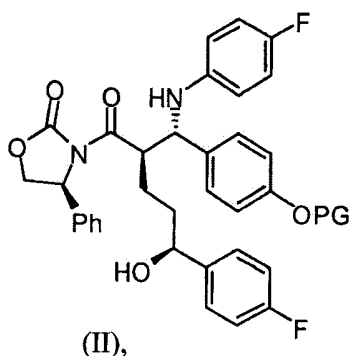
12. Způsob podle nároku 11, **vyznačující se tím**, že chirálním katalyzátorem je komplex přechodného kovu, kterým je železo, rhodium nebo ruthenium, nebo jejich kombinace, v přítomnosti chirálního ligandu.

13. Způsob podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že chirálním katalyzátorem je komplex přechodného kovu, kterým je železo, rhodium nebo ruthenium, nebo jejich kombinace, s chirálním ligandem zabudovaným v molekule.

14. Způsob podle nároku 13, **vyznačující se tím**, že se chirální katalyzátor generuje *in situ*.

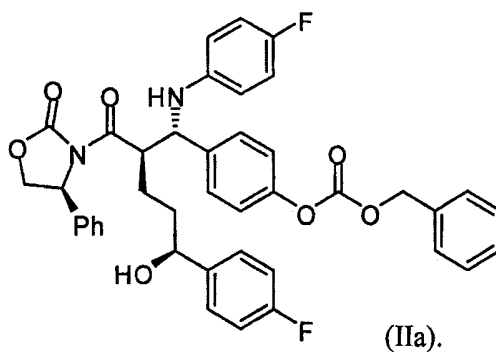
15. Způsob podle nároku 13, **vyznačující se tím**, že se použije chirální katalyzátor (*R*)-4-isopropyl-2-[(*R*)-2-(difenylfosfino)ferrocen-1-yl]oxazolin trifenylfosfino ruthenium(II) chlorid.

16. (*S*)-Alkohol-oxazolididy obecného vzorce II

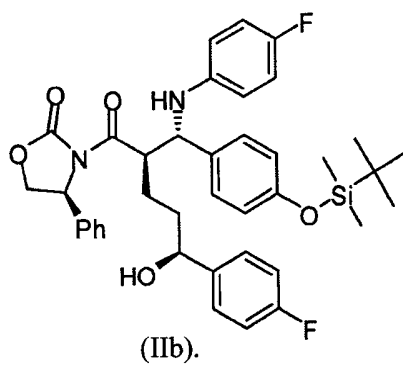


v němž PG značí vodík nebo hydroxyl chránicí skupinu, kterým je trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl.

17. Alkohol-oxazolidid vzorce IIa

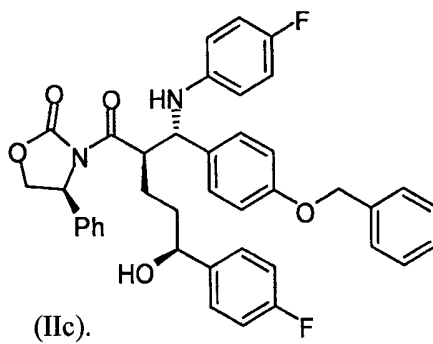


18. Alkohol-oxazolidid vzorce IIb

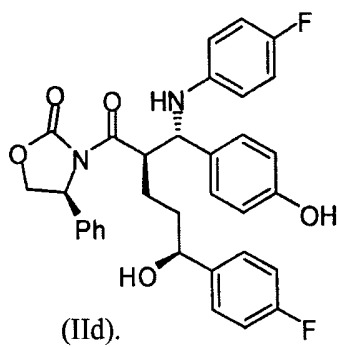


5

19. Alkohol-oxazolidid vzorce IIc



10 20. Alkohol-oxazolidid vzorce IId



15

Konec dokumentu
