



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **94-01434**

(22) Data de depozit: **24.02.1993**

(30) Prioritate: **28.02.1992 US 843.690;**

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.05.2000 BOPI nr. **5/2000**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **US 93 / 01621 24.02.1993**

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 93/16994 02.09.1993**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
EP 478 363

(71) Solicitant: **MERCK & CO., INC., RAHWAY 07065, US;**

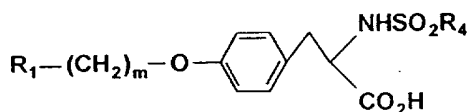
(73) Titular: **MERCK & CO., INC., RAHWAY 07065, US;**

(72) Inventatori: **CHUNG JOHN Y.L., EDISON 08820, US; HUGHES DAVID L., OLD BRIDGE 08857, US;**
ZHAO DALIAN, SCOTCH PLAINS 07076, US;

(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER**
TEHNOLOGIE), BUCUREȘTI

(54) **PROCEDEU DE PREPARARE A DERIVAȚILOR**
O-[4-(4-PIPERIDINIL)BUTIL]-TIROSINEI, ANTAGONIȘTI AI
RECEPTORILOR DE FIBRINOGEN

(57) **Rezumat:** Prezenta invenție se referă la un procedeu de preparare, în 6 etape, a derivaților O-[4-(4-piperidinil) butil]-tirosinei, antagoniști ai receptorilor de fibrinogen cu formula:



în care R¹ este un inel heterociclic cu șase membri, saturat sau nesaturat, conținând unul sau doi heteroatomi, în care heteroatomii sunt N sau NR⁶, în care R⁶ este alchil C₁₋₁₀; m este un număr întreg, ales între 2 și 6; și R⁴ este aril, alchil-C₁₋₁₀, sau arachil C₄₋₁₀.

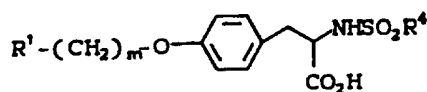
Revendicări: 2

RO 115724 B1



RO 115724 B1

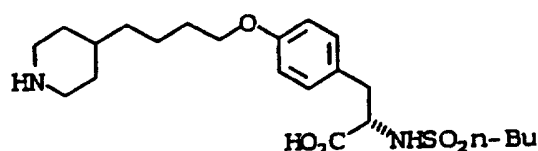
Invenția se referă la un procedeu de preparare a derivaților O-4-(4-piperidinil) butil tirosoinei, antagoniști ai receptorilor de fibrinogen cu formula:



în care R^1 este un ciclu heterociclic cu șase atomi, saturat sau nesaturat, conținând unul sau doi heteroatomi în care heteroatomii sunt N; sau NR^6 în care R^6 este alchil C_{1-10} ; m este un număr întreg ales între 2 și 6; și R_4 este aril, alchil C_{1-10} , sau aralchil C_{4-10} .

Sunt cunoscuți antagoniști ai receptorilor de fibrinogen și procedeu de preparare a acestora [EP 478 383].

În conformitate cu procedeu descris în brevetul european, compusul cu formula redată în continuare, se prepară conform



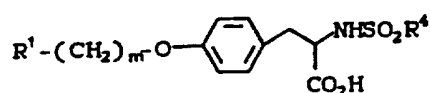
unui procedeu în 11 etape care cuprind formarea unui amestec NaH/DMF potențial periculos pentru formarea eterului care necesită o purificare cromatografică.

Astfel, Zenitz în **US 3124586** și Singerman și alții în (*J.Heterocyclic Chem.* (1966), 3, 74), descriu un procedeu de preparare a 4-(4-piridinil) butanolului).

Beumel și colaboratorii, în *Synthesis* (1974), 43, Screttas și colaboratorii, în *Chimia* (1970), 109 și Osuch și colaboratorii în *Chimia* (1956), 1723, descriu un procedeu de metalare a 4-picolinei.

Barlos și colaboratorii în *Liebigs, Ann, Chem* (1986), 1407 descriu alchilarea Mitsunobu a derivaților tirosoinei.

Procedeu conform prezentei invenții, pentru prepararea compuşilor cu formula redată în continuare:



în care R^1 este un ciclu heterociclic cu șase atomi, saturat sau nesaturat, conținând unul sau doi heteroatomi, în care heteroatomii sunt N sau NR^6 în care R^6 este alchil C_{1-10} , m este un număr întreg, ales dintre 2 și 6; și R_4 este aril, alchil C_{1-10} , sau aralchil C_{4-10} , constă în reacția unui compus cu formula 1:



cu $n\text{-BuLi}$ și apoi tratat cu un compus având o catenă alchilică liniară, care are un atom de Br la un capăt și OR la celălalt capăt, în care R este tetrahidropiran, pentru a da compusul cu formula 2:



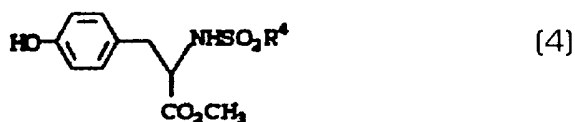
urmată de maturarea acestuia în primul rând cu acid clorhidric gazos în etanol și apoi neutralizarea cu trietilamină /tetrahidrofuran pentru a forma compusul cu formula (3):



RO 115724 B1

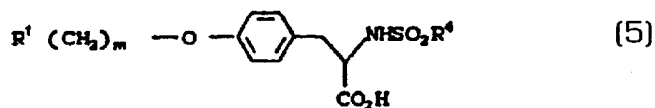
care este reacționat cu compusul cu formula (4):

50



pentru a da compusul cu formula (5):

55



după hidroliza esterului, compusul 5 fiind hidrogenat selectiv utilizând Pd/C în acid acetic.

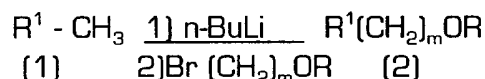
60

Prin aplicarea invenției se obțin avantaje care decurg din obținerea unor derivați ai tirolinei printr-un procedeu care comportă 6 etape în loc de 11 etape, conform procedeelor cunoscute.

În continuare sunt redate schemele de reacție care stau la baza procedurii conform invenției.

65

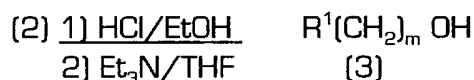
Astfel, antagoniștii receptorilor de fibrinogen, conform invenției, se obțin conform procedurii în care se disting cele 6 etape, descrise în continuare:



70

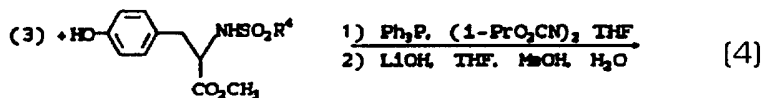
prima constând în aceea că R¹ metilat reacționează cu n-BuLi, înainte de tratare cu o grupare alchilică liniară având un atom de Br la un capăt și OR la celălalt capăt, pentru a da compusul (2), în care R este tetrahidropiran:

75

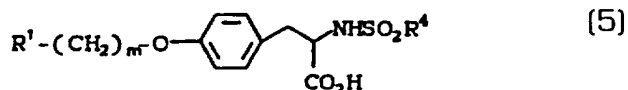


apoi compusul (2) este tratat, mai întâi cu acid clorhidric gazos în etanol, și apoi neutralizat cu trietilamină/tetrahidrofuran, pentru a forma compusul (3), care și în etapa următoare:

80



85

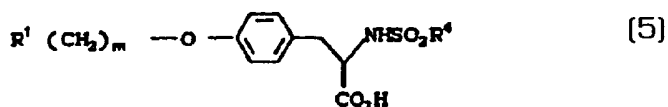


90

este combinat cu compusul (4), pentru a da compusul (5) după hidroliza esterului.

De preferință, atunci când R¹ este piridină, compusul (5)

95

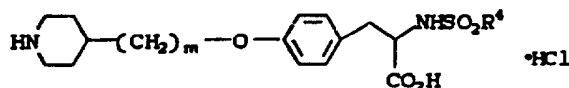


RO 115724 B1

este hidrogenat selectiv folosind Pd/C în acid acetic

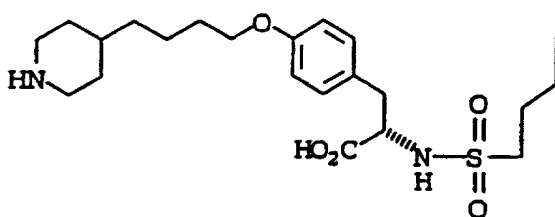
1) H_2 , Pd/C, AcOH pentru a da
2) HCl

compusul de mai jos:



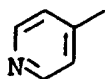
Sinteza conform invenției utilizează materii prime ieftine și folosește reacția Mitsunobu pentru a efectua formarea eterului cu randament ridicat și printr-o procedură simplă de purificare. Reacția cunoscută din stadiul tehnicii folosește un amestec NaH/DMF potențial primejdios, pentru a efectua formarea eterului cu randament scăzut, care necesită o purificare cromatografică.

Sinteza conform invenției este deosebit de eficientă în special la obținerea compusului:

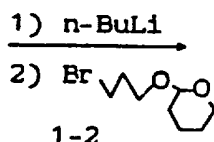


Sinteza în șase etape folosește 4-picolina, drept formă latentă pentru piperidină, care elimină necesitatea protejării. O-alchilarea derivatului tirosoinei în condițiile reacției Mitsunobu, urmată de saponificarea esterului metilic, îndepărtarea prin extracție a produselor secundare rezultate din reacția Mitsunobu și recristalizare, conduce la produsul cuplat cu randament ridicat și cu puritate ridicată. Hidrogenarea selectivă a ciclului piridinic este realizată prin utilizarea Pd/C de concentrație 10% în AcOH, la 70°C.

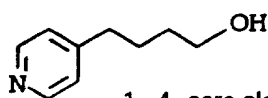
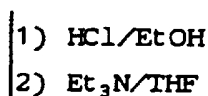
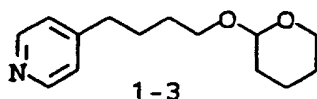
Se dă în continuare un exemplu de realizare a invenției, în concordanță cu schema redată în continuare.



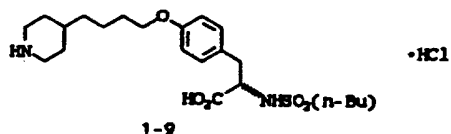
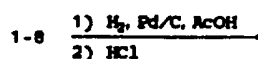
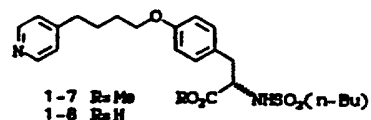
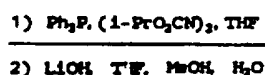
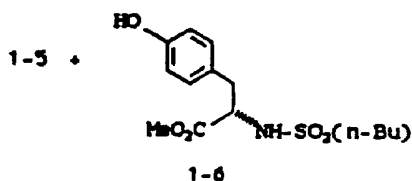
1-1



RO 115724 B1



1-5 bază liberă



Prepararea esterului metilic al N-n-Butansulfonil-(L)-tirosinei (1-6)

Un vas de 50 l, cu fund rotund cu patru ștuțuri, echipat cu un agitator mecanic, un condensator, un racord pentru azot, o trapă pentru HCl, un sistem de încălzire și un termometru, se purjază cu azot peste noapte și apoi este alimentat cu 1304 g, 5,628 mol clorhidrat al esterului metilic al (L)-tirosinei, 16 l CH₃CN, 994,3 g, (12,57 mol) piridină și 924,83 g de clorură n-butansulfonil (5,906 mol). Amestecul se încălzește la 65°C timp de 20 h. Solventul se îndepărtează într-un concentrator discontinuu sub vid la 40°C timp de 1 - 2 zile. Uleiul negru rezultat se spală cu 8,5 l KHSO₄ și amestecul se extrage cu 4 x 8 l clorură de metilen. Stratul organic se filtrează prin 2,9 kg MgSO₄ (în strat superior) și 1,3 kg SiO₂ de calitate cromatografică rapidă (în stratul inferior), într-o pâlnie de sticlă sinterizată. Evaporarea filtratului dă ~ 1021 g de solid (de puritate 90 %). Solidul se dizolvă în 5 l toluen cu încălzire și amestecul se maturează la temperatura ambiantă timp de 5 h și apoi se filtrează. Turta de la filtrare se spală cu 2 l toluen și se usucă, pentru a da 857,5 g (48%) de compus 1 - 6 sub formă de solid alb mat.

P.t. 70-71°C; [α]_D²⁵ = -27,0° (c 0,967, MeOH); MS (EI) m/z 315 (M⁺)

¹H RMN (CD₃OD) δ 7,06 [d, J = 7,7 Hz, 2H], 6,72 [d, J = 7,7 Hz, 2H], 4,10 [ABq, J = 9,6, 5,1 Hz, 1H], 3,02 [ABq, J = 13,7, 5,1 Hz, 1H], 2,73 [ABq, J = 13,7, 9,6 Hz, 1H], 2,61 [t, J = 7,9 Hz, 2H], 1,41 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,83 [t, J = 7,2 Hz, 3H]

¹³C RMN (CD₃OD) δ 174,1, 157,6, 131,6, 128,8, 116,3, 59,5, 54,1, 52,8, 39,0, 26,5, 22,3, 13,9.

RO 115724 B1

Analiza pentru $C_{14}H_{21}O_5NS$

Calculat: C 53, 32; H 6,71; N 4,44.

Găsit: C 53,37; H 6,86; N 4,42.

Prepararea 4-(Piridinil) butanolului (1-5)

200 Un vas de 12 l, cu fund rotund cu patru stuțuri, echipat cu agitator mecanic, condensator, pâlnie de adiție cu ramificație laterală și termometru, se purjază peste noapte cu azot. Se adaugă 2,41 THF și 322,5 g (3,46 mol) 4-picolină și sistemul se răcește până la $-40^{\circ}C$. Se adaugă o soluție de 2,69 l *n*-butilitiu de soluție 1,56 M, 4,21 mol în hexan încet, cu menținerea temperaturii interioare la $\leq -30^{\circ}C$. Adiția are

205 loc timp de aproximativ o oră, pentru a da o soluție portocalie cu puțin precipitat. Amestecul se încălzește la temperatura camerei timp de 4 h și apoi se răcește la $-20^{\circ}C$. Se adaugă 850,0 g (5,81 mol) o soluție de 2-(3-bromopropiloxi)-tetrahidropiran în 450 ml THF uscat lent, cu ajutorul unei pâlnii suplimentare, menținând în sistem temperatura $\leq -5^{\circ}C$ și apoi amestecul de reacție se lasă la maturare peste noapte,

210 la temperatura camerei. Se adaugă 3 l apa cu gheață și amestecul se extrage cu (1 x 2) l, (1 x 1,5) l, (1 x 1) l acetat de etil. Straturile organice reunite se spală cu 4 l apă și apoi se concentrează pentru a da ~874 g de produs 1 - 3 brut sub formă de ulei, care este folosit direct în etapa următoare.

215 La 1 - 3 soluție brută de compus constituită din (873 g) în 3,5 l etanol, se adaugă o soluție de 278 g HCl gas, 7,61 mol în 2,5 l etanol. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 3 h, apoi se concentrează sub vid. Uleiul rezultat se dizolvă în 700 ml izopropanol cald și 50 ml etanol, apoi se adaugă sub agitare, prin picurare 1,2 l acetat de izopropil. Amestecul se lasă timp de 18 h la temperatura camerei, se răcește cu apă cu gheață și se filtrează sub azot. Turta de filtrare se

220 spală cu (3 x 500 ml) acetat de izopropil și se usucă sub vid, pentru a da 280 g de compus 1-4.

225 La un amestec de (280 g) compus 1 - 4 în tetrahidrofuran uscat (2 l) se adaugă încet 166 g (1,64 mol) soluție de trietilamină în 400 ml THF. Amestecul se agită timp de 2 h, se filtrează și turta de la filtrare (clorhidratul trietilaminei) se spală cu (2 x 500 ml) THF. Filtratul se evaporă la sec, sub vid, pentru a da 200 g compus 1 - 5, cu randament mediu de 40 % față de 4-picolină.

1-4: Pt 153... 154°C; MS(Cl) m/z 151 ($M^+ - HCl$).

1H RMN (CD_3OD) δ 1,63 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,99 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J=6,5$ Hz, 2H), 8,72 (d, $J=6,5$ Hz, 2H);

230 ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 27,3, 32,9, 36,7, 62,2, 128,6, 142,1, 166,6.

Analiza pentru $C_9H_{14}NOCl$

Calculat: C 57,60; H 7,52; N 7,46; Cl 18,89.

Găsit: C 57,65; H 7,34; N 7,33; Cl 19,17.

Prepararea N-(*n*-Butansulfonil)-O-(4-(4-piridinil)butil)-(L)-tirosinei (1-8)

235 Într-un reactor uscat, cu fund rotund cu trei gâturi echipat cu agitator mecanic, știuț de admisie pentru azot și un termometru conținând o soluție de 400,3 g (1.268 mol) ester metilic al N-*n*-butansulfonil-(L)-tirosinei și 417,5 g (1,595 mol) trifenilfosfină în (600 ml) THF, se adaugă treptat o soluție de 207,0 g (1,37 mol) 4-(4-piridinil)-butanol și 319,9 g (1,582 mol) diizopropil azodicarboxilat în 475 ml THF printr-o

240 pâlnie de adiție de 1 l timp de 3,5 h. Se menține temperatura la 23...26°C folosind o baie de apă. Amestecul se agită timp de aproximativ 30 min, apoi se adaugă 1,1 l hexan și 60 ml clorură de metilen. Amestecul rezultat se încarcă într-o pâlnie de 5 l din sticlă sinterizată, pe nisip (1 kg la partea superioară silicagel 60 (3 kg), se eluează cu 32 l amestec 1:1 hexani/THF și se colectează fracțiunile 2-L.

RO 115724 B1

Fracțiunile 1-8 se reunesc și Ph_3PO precipitat se filtrează. Turta de la filtrare se spală cu 300 ml amestec 1:1 hexani/THF. Filtratul se concentrează, pentru a da 1051 g de ester metilic brut 1-7 sub formă de ulei.

La 1051 g soluție de 1-7 în THF/MeOH/ H_2O (3:1:1, 5 l) se adaugă lent 108,5 g (2,58 mol) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ solid la 25...29°C timp de 30 min. Amestecul se lasă timp de 1,5 h apoi se stinge cu 4 l apă DI și 125 ml HCl conc. Pentru a obține un pH final de 10,4. Amestecul se diluează cu 4 l apă și se extrage cu (4 x 3) l acetat de izopropil și stratul organic reunit se extrage cu 3 l NaOH 0,1 N. Stratul apos reunit se acidulează până la pH 4,5 folosind 100 ml HCl concentrat și apoi se extrage cu (3 x 4) l clorură de metilen. Extractele de clorură de metilen se filtrează prin nisip (1 kg, la vârf/silicagel 60 (3 kg), într-o pâlnie de sticlă sinterizată, apoi se eluează cu 4 l acetat de etil, acetat de etil/metanol/acid acetic (12 l/0,6 l/60 ml) și acetat de etil/metanol/acid acetic (28,1 l/3,5 l/350 ml) și se colectează fracțiunile 4-L. Fracțiunile 4-8 îmbogățite se reunesc și se evaporă la sec, pentru a da 466 g produs umed. Solidul se recrystalizează din 6 l alcool isopropilic prin încălzire la 50°C mai întâi și apoi răcire lentă la temperatura camerei, cu agitare peste noapte. Șlamul se filtrează spălat cu (2 x 200 ml) alcool izopropilic și se usucă la aer, pentru a obține 305 g (55%) de 1-8.

HPLC Test: produs 1-8, 99,5 % suprafață; RT=6,76 min; coloană Zorbax RX-C8, 4,6 mm x 25 cm ID; 220 nm; 1,5 ml/min; gradient liniar 10 cu 90 % A peste 10 min, A = CH_3CN , B = 0,1 % H_3PO_4 apos.

Pt 137- 138°C; $[\alpha]^{25}_D = -14,7^\circ$ (c 0,91, MeOH); MS (CI) m/z 435 (MH^+)

^1H -RMN (CD_3OD) δ 0,86 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,33 (hex, J=7,3 Hz, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,06 (A of ABX, $J_{AB} = 13,9$ Hz, $J_{AX} = 6,3$ Hz, 1H), 3,16 (B of ABS, $J_{BA} = 13,9$ Hz, $J_{BX} = 5,0$ Hz, 1H), 3,90 (t, J=5,7 Hz, 2H), 4,32 (X of ABX, $J_{XA} = 6,3$ Hz, $J_{XB} = 5,0$ Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,33 (d, J=6,3 Hz, 2H), 8,49 (d, J=6,3 Hz, 2H);

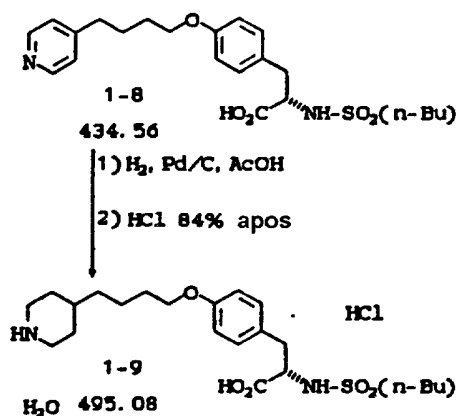
^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 13,5, 21,5, 25,4, 26,5, 28,6, 35,1, 38,9, 53,0, 57,9, 67,0, 114,3, 125,0, 128,7, 130,8, 145,9, 155,8, 157,7, 175,0;

Anal. pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{SN}_2$:

Calculat: C 60,81; H 6,96; N 6,45; S 7,38

Găsit: C 60,53; H 6,88; N 6,26; S 7,65

Prepararea clorhidratului N-(n-butansulfonil)-O-(4-(4-piperidinil)butil)-(L)-tirosină monohidrat (1-9)



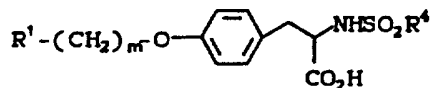
RO 115724 B1

- O cantitate de 274,6 g, (0,632 moli) piridină 1-8 și 27,5 g Pd/C 10%, gravimetric în 2,75 l acid acetic se hidrogenează într-un vas de oțel inoxidabil la 2,8 kg/cm² și 70°C, până ce se observă preluarea completă a hidrogenului (4 - 6 h).
- 295 Amestecul de reacție se filtrează printr-un stuț Solka-Flock (280 g, prespălat cu 1 l acid acetic) și apoi se spală cu acid acetic (1 l). Filtratul se concentrează, pentru a obține un ulei gros conținând aproximativ 285 g acid acetic, apoi se adaugă 4,125 l apă DI, pentru a obține o concentrație de 1 g/15 ml acid acetic 7% în apă și nămolul rezultat se agită la 50°C timp de o oră și, la temperatura camerei, timp de 18 h.
- 300 Solidul se colectează pe o pâlnie de sticlă sinterizată, se spală cu (3 x 350) ml apă DI și se usucă sub vid cu azot, pentru a da 238,4 g (86%) de bază liberă 1 - 9 sub formă de solid alb.
- HPLC: bază liberă 1-9, 99,5 % suprafață, RT = 6,94 min; coloană Zorbax RX-C8 4,6 mm x 25 cm ID; 220 nm; 1,5 ml/min; gradient linear 20 to 70% A peste 12 min, A = CH₃CN, B = 0,1% H₃PO₄ apos Pt 223...225°C; [α]²⁵ D = -14,7°(c 0,91, MeOH).
- 305 ¹H-RMN (CD₃OD) 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,33 (m, 6H), 1,58 (m, 5H), 1,76 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,77 (t, J = 7,5, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 3,03 (B de ABX, J_{BA} = 13,9 Hz, J_{BX} = 4,6 Hz, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,90...4,0 (m, 3H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz) 2H).
- 310 Analiza pentru C₂₂H₃₇O₅N₂S
 Calculat: C 59,84; H 8,40; N 6,34; S 7,24
 Găsit: C 59,84; H 8,40; N 6,40; S 7,24.
- La o suspensie de bază liberă, agitată, 1-9 24,64 g, 55,93 mol și 1 l acetat de izopropil, se adaugă 10 ml acid clorhidric concentrat, sub formă de picături. Temperatura se menține la 19°C pe tot parcursul aditiei. Amestecul se agită la temperatura camerei (19°C) timp de 6 h. Produsul solid se spală cu (2 x 100 ml) acetat de izopropil și se usucă prin sucțiune sub azot, peste noapte, pentru a obține 27,1 g (98%) de produs 1-9.
- 315 HPLC: 1-9, 99,8 % suprafață; RT=6,79 min; coloană Zorbax RX-C8 4,6 mm x 25 cm ID; 220 nm; 1,5 ml/min; gradient liniar 10 până la 90 % A peste 10 min, A = CH₃CN, B = 0,1% H₃PO₄ apos sau 1-9, 99,8 suprafață %, RT = 6,94 min; coloană Zorbax RX-C8, 4,6 mm x 25 cm ID; 220 nm; 1,5 ml/min; gradient liniar 20 până la 70 % A peste 12 min, A = CH₃CN, B = 0,1 % H₃PO₄ apos.
- 320 HPLC Chiral: L-izomer, >99,9 %; RT= 10 min; D-izomer, <0,1 % RT=8,5 min; coloană ULTRON-ES-OVM, 4,6 mm x 25 cm, 5 m cu coloană de protecție; 270 nm; 0,7 ml/min; izocratic, tampon 90% (6 g formiat de amoniu corectat la pH 4,1 cu acid formic, 10% MeOH. Pt 1 87...88°C. Pt 2 131...132°C; [α]²⁵D = -14,4° (c 0,92;MeOH);
- 325 ¹H-RMN (CD₃OD) δ 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,23 (hex, J=7,3 Hz, 2H), 1,30 - 1,70 (m, 9H), 1,75 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,64 (t, J = 7,4, 2H), 2,77 (A de ABX, J_{AB} = 13,9 Hz, J_{AX} = 9,8 Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,11 (B de ABX, J_{BA} = 13,9 Hz, J_{BX} = 4,6 Hz, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,95 (t, J=6,2 Hz, 2H), 4,09 (X de ABX, J_{XA} = 9,8 Hz, J_{XB} = 4,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H).
- 330 ¹³C-RMN (CD₃OD) 14,0, 22,5, 24,0, 26,5, 30,0, 30,4, 34,8, 36,8, 39,0, 45,3, 54,1, 59,4, 58,7, 115,5, 130,4, 131,7, 159,6, 175,2.
- 335 TR (Nujol, cm⁻¹) 3520, 3208, 3166, 2800-2300, 1727, 1610, 1595, 1324, 1256, 11411, 1119, 829.
- HRMS calculat pentru C₂₂H₃₇N₂O₅S 441,2423, găsit 441,2423, (M⁺-H₂O-HCl).
- Analiza pentru C₂₂H₃₉O₆ClN₂S
- 340 Calculat: C 53,37; H 7,94; N 5,66; Cl 7,16M S 6,48
 Găsit: C 53,56; H 8,04; N 5,62; Cl 7,36; S 6,53

Revendicări

1. Procedeu de preparare a derivaților O-[4-(4-piperidinil)butil] -tirosinei cu formula:

345



350

în care R¹ este un ciclu heterociclic, saturat sau nesaturat, cu șase atomi conținând unul sau doi heteroatomi în care heteroatomii sunt N; sau NR⁶ în care R⁶ este alchil C₁-10, m este un număr întreg, ales între 2 și 6; și R⁴ este aril, alchil C₁-10 sau aralchil C₄-10, **caracterizat prin aceea că**, constă în reacția unui compus cu formula (1):

355



cu n-BuLi și apoi este tratat cu un compus având o catenă alchilică liniară, care are un atom de Br la un capăt și OR la celălalt capăt, în care R este tetrahidropiran,

360

pentru a da compusul cu formula (2):



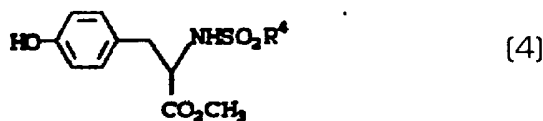
urmată de maturarea acestuia în primul rând cu acid clorhidric gazos în etanol și apoi neutralizare cu trietilamină /tetrahidrofuran, pentru a forma compusul cu formula (3):

365



care este reacționat cu compusul cu formula (4):

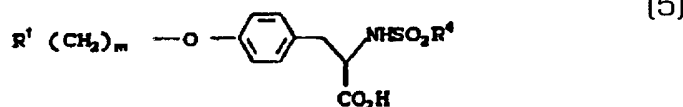
370



375

pentru a da compusul cu formula (5).

380

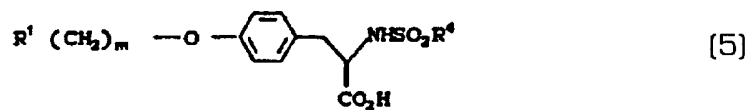


385

după hidroliza esterului, compusul 5 fiind, eventual, hidrogenat selectiv cu Pd/C, în acid acetic.

2. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** R¹ este piridina, și compusul (5):

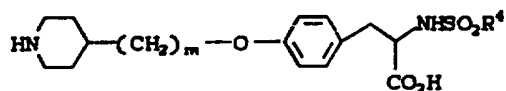
390



395

este hidrogenat selectiv, utilizând Pd/C în acid acetic, pentru a obține compusul:

400



Președintele comisiei de examinare: **chim. Hăulică Mariela**

Examinator: **chim. Gruia Amelia**

