

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

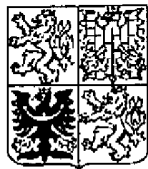
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**91-99**

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08. 07. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.07.96, 20.08.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/021649, 96/9617417**

(33) Země priority: **US, GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 06. 99**  
(Věstník č. 6/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/11844**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/02439**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 477/08**

(71) Přihlášovatel:

MERCK AND CO., INC., Rahway, NJ, US;

(72) Původce:

Williams John M., Rahway, NJ, US;

Jobson Ronald B., Rahway, NJ, US;

(74) Zástupce:

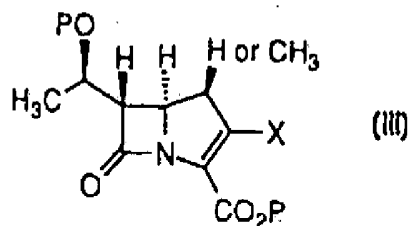
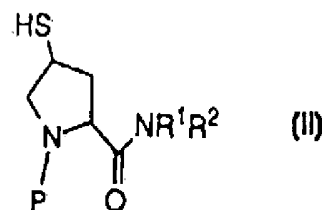
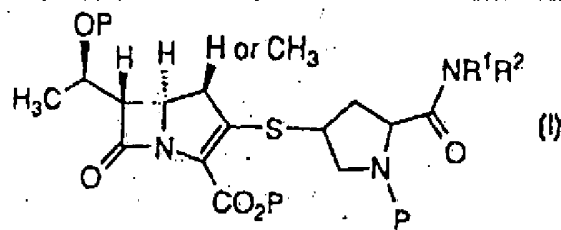
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha  
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby karbapenemových antibiotik**

(57) Anotace:

Způsob syntézy sloučeniny vzorce /I/ nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru, kde každá P nezávisle znamená H nebo ochrannou skupinu a R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> nezávisle znamenají H, C<sub>1-10</sub>alkyl, aryl nebo heteroaryl, nebo substituovaný C<sub>1-10</sub>alkyl, aryl nebo heteroaryl, který zahrnuje: reakci sloučeniny /II/ nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru, a sloučeniny /III/ nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru, kde X znamená OP/O//OR<sub>2</sub> nebo OSO<sub>2</sub>R, kde R znamená C<sub>1-6</sub>alkyl, aryl nebo perfluor C<sub>1-6</sub>alkyl, v přítomnosti aminu zvoleného ze skupiny: diizopropylamin /DIPA/, dicyklohexylamin /DCHA/, 2,2,6-tetramethylpiperidin /TMP/, 1,1,3,3-tetramethylguanidin /TMG/, 1,8-diazabicyklo[4.3.0]undec-7-en /DBU/ a 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en za vytvoření sloučeniny vzorce /I/.



CZ 91-99 A3

## Způsob výroby karbapenemových antibiotik

### Oblast techniky

Vynález se týká syntézy karbapenemových antibiotik. Bylo zjištěno, že použití sekundárního aminu při vazebných reakcích popisovaných dále významně a překvapivě zvyšuje rychlost reakce, což dovoluje kratší reakční doby a relativně úplnou konverzi při nižších teplotách proti stavu pozorovanému v případě, jestliže se při tomto typu reakce použije terciárních aminů.

### Dosavadní stav techniky

Jako použitelné u těchto typů reakcí se uváděly triethyl- a diizopropylethylaminy, ale z komerčního hlediska byly reakční doby a reakční podmínky nepříjemné. Například WO 93/15078 zveřejněná 5. srpna 1993 se týká podobných reakcí v přítomnosti terciárního aminu jako je diizopropylethylamin, nebo anorganické báze, jako je uhličitán alkalického kovu, např. uhličitán draselný. Tyto reakce se provádějí při teplotách mezi -25 °C a pokojovou teplotou.

### Podstata vynálezu

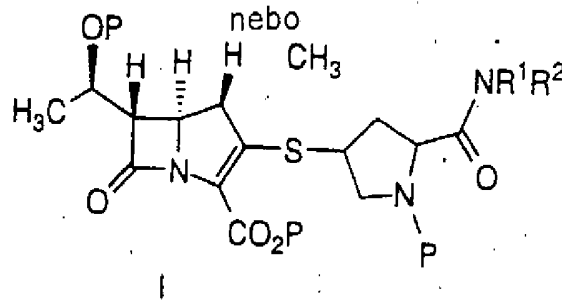
Jedním předmětem předkládaného vynálezu je uskutečnění reakce mezi karbapenemovou základní molekulou a postranním řetězcem v poloze 2, která je dostatečně rychlá a účinná pro minimalizaci vytváření vedlejších reakčních produktů a pro zamezení nutnosti použití nepříjemně vysokých a nízkých teplot a jiných reakčních podmínek.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je zamezení nutnosti použití katalyzátorů a jiných reakčních složek, které by

vyžadovaly oddělený krok odstraňování, pokud by hotový produkt obsahoval jejich stopy.

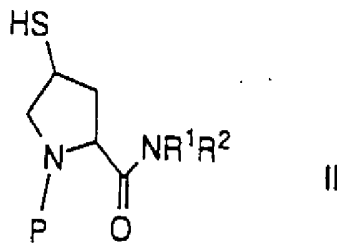
Tyto a další předměty vynálezu budou zřejmé z následujícího popisu.

Předmětem vynálezu je tedy způsob syntézy sloučeniny vzorce I:

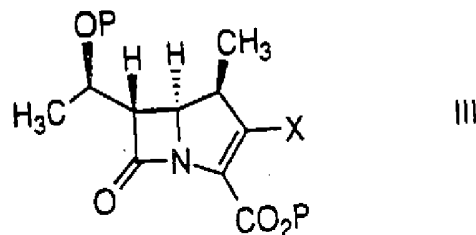


nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru, kde každé P nezávisle znamená H nebo ochrannou skupinu, a R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> nezávisle znamenají H, C<sub>1-10</sub>alkyl, aryl nebo heteroaryl, nebo substituovaný C<sub>1-10</sub>alkyl, aryl nebo heteroaryl, který zahrnuje kroky:

reakce sloučeniny:



nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru, a sloučeniny



nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru, kde X znamená OP(O)(OR)<sub>2</sub>, nebo OSO<sub>2</sub>R, kde R znamená C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub>

alkaryl, aryl nebo perfluor  $C_{1-6}$ , alkyl, v přítomnosti aminu zvoleného ze skupiny:

diizopropylamin (DIPA), dicyklohexylamin (DCHA), 2,2,6,6-tetramethylpiperidin (TMP), 1,1,3,3-tetramethylguanidin (TMG), 1,8-diazabicyklo[4.3.0]undec-7-en (DBU) a 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en (DBN)

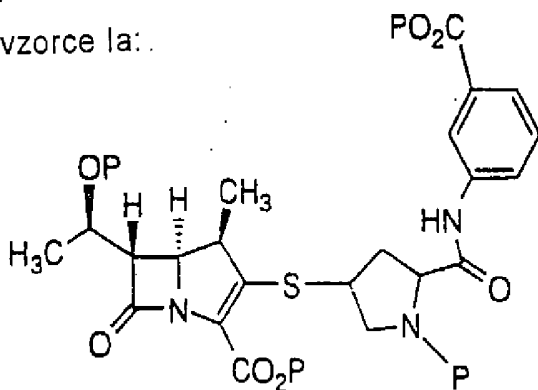
za vytvoření sloučeniny vzorce I:

Bylo zjištěno, že zde popisované aminy umožní reakci mezi sloučeninami vzorců II a III. Co se týče sloučenin vzorců II a III, tyto sloučeniny je možno připravit způsoby, které se například popisují v US patentech No. 5,034,384 uděleném 23. července 1991 a 4,994,568 uděleném 19. února 1991, které jsou zde zařazeny odkazem.

Sloučeniny jako jsou látky IIa a IIIa, mohou být podobně připraveny podle US patentu No. 5,478,820 uděleného 26. prosince 1995, který je zde zařazen odkazem.

Popisované reakce se s výhodou provádějí v polárním aprotickém rozpouštědle. Vhodnými příklady polárních aprotických rozpouštědel jsou dimethylformamid, N-ethylpyrrolidinon a acetonitril.

Ve výhodném provedení vynálezu se popisuje způsob syntézy sloučeniny vzorce Ia:

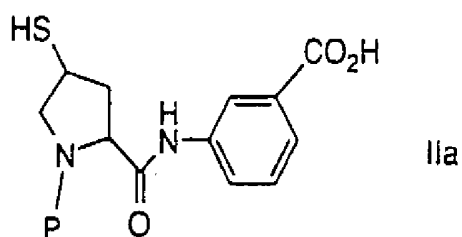


Ia

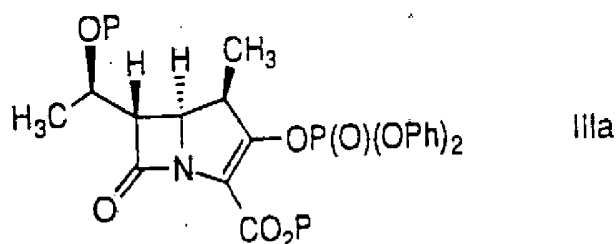
nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru, kde každá skupina P nezávisle znamená H nebo ochrannou skupinu, který zahrnuje:



reakci sloučenin:



nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo esterů, a



nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo esterů, kde Ph znamená fenyli, v přítomnosti aminu zvoleného ze skupiny:

diizopropylamin (DIPA), dicyklohexylamin (DCHA), 2,2,6,6-tetramethylpiperidin (TMP), 1,1,3,3-tetramethylguanidin (TMG), 1,8-diazabicyklo[4.3.0]undec-7-en (DBU) a 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en (DBN)

za vytvoření sloučeniny vzorce Ia.

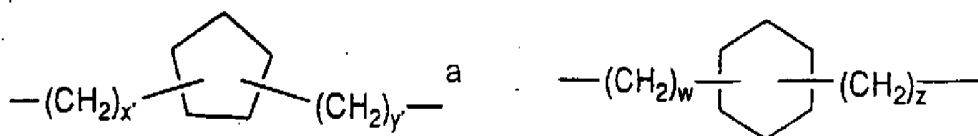
Vynález se dále podrobněji popisuje s použitím níže definovaných termínů, pokud nebude uvedeno jinak.

Termín "alkyl" znamená jednomocný radikál odvozený z alkanu (uhlovodíku) obsahující 1 až 15 atomů uhlíku, pokud není definováno jinak. Alkyl může být přímý nebo rozvětvený a pokud má dostatečnou velikost, např. C<sub>3-15</sub>, může být cyklický. Výhodné přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny jsou skupiny methyl, ethyl, propyl, izopropyl, butyl a t-butyl. Vhodnými cykloalkylovými skupinami jsou cyklopropyl, cyklopentyl a cyklohexyl.

Mezi alkylové skupiny patří také alkylové skupiny substituované cykloalkylovou skupinou, jako je cyklopropylmethyl.

Skupina alkyl také znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, která obsahuje nebo která je přerušena cykloalkylenovou částí.

Jako příklady je možno uvést:



kde:  $x'$  a  $y'$  je v rozmezí 0-10; a  $w$  a  $z$  je v rozmezí 0-9.

Alkylenová a jednomocná alkylová část (části) alkylové skupiny mohou být připojeny v kterémkoliv volném místě připojení na cykloalkylenovou část.

Jestliže je přítomný substituovaný alkyl, znamená přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu jak je uvedeno výše, substituovanou 1 - 3 skupinami jak definovány pro každou proměnnou.

Heteroalkyl znamená alkylovou skupinu obsahující od 2 do 15 atomů uhlíků, která je přerušena 1 - 4 heteroatomy zvolenými z O, S a N.

Termín "alkenyl" označuje uhlovodíkový radikál, který je přímý, rozvětvený nebo cyklický a obsahuje od 2 do 15 atomů uhlíku a alespoň jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík. S výhodou je přítomna jedna dvojná vazba uhlík-uhlík a mohou být přítomny až čtyři nearomatické (nerezonující) dvojně vazby uhlík-uhlík. Mezi výhodné alkenylové skupiny patří ethenyl, propenyl, butenyl a cyklohexenyl. Jak se uvádí výše pro alkyl, přímá, rozvětvená nebo cyklická část alkenylové skupiny může obsahovat dvojně vazby a může být substituována, jestliže se poskytuje substituovaná alkenylová skupina.

Termín "alkinyl" označuje uhlovodíkový přímý, rozvětvený nebo cyklický radikál, obsahující od 2 do 15 atomů uhlíku a alespoň jednu trojnou vazbu mezi dvěma uhlíky. Mohou být přítomny až tři trojně

vazby mezi dvěma uhlíky Výhodnými alkinylovými skupinami jsou skupiny ethinyl, propinyl a butinyl. Jak se popisuje výše pro alkyl, přímá, rozvětvená nebo cyklická část alkinylové skupiny může obsahovat trojné vazby a může být substituována, jestliže se poskytuje substituovaná alkinylová skupina.

Aryl označuje aromatické kruhy, například fenyl, substituovaný fenyl a podobné skupiny stejně jako kruhy, které jsou fúzovány, například naftyl apod. Aryl tedy obsahuje alespoň jeden kruh obsahující alespoň 6 atomů, přičemž jsou přítomny až dva takové kruhy, obsahující až 10 atomů se střídavými (rezonujícími) dvojnými vazbami mezi sousedními atomy uhlíku. Výhodnými arylovými skupinami jsou fenyl a naftyl. Arylové skupiny mohou být substituovány podobně jak bude definováno dále. Výhodnými substituovanými aryly jsou fenyl a naftyl substituované jednou až třemi skupinami, zvolenými například ze skupin halo, alkyl a trifluoromethyl.

Termín "heteroaryl" znamená monocyklickou aromatickou uhlovodíkovou skupinu s 5 nebo 6 atomy v kruhu, nebo bicyklickou aromatickou skupinu s 8 až 10 atomy, obsahující alespoň jeden heteroatom, O, S nebo N, ve které je místem připojení atom uhlíku nebo dusíku, a ve které je jeden další atom uhlíku popřípadě nahrazen heteroatomem zvoleným ze skupiny O nebo S, a ve které jsou 1 až 3 další atomy uhlíku popřípadě nahrazeny dusíkovými heteroatomy. Heteroarylová skupina je případně substituována až třemi skupinami.

Heteroaryl zahrnuje aromatické a částečně aromatické skupiny obsahující jeden nebo více heteroatomů. Příklady tohoto typu jsou thiofen, purin, imidazopyridin, pyridin, oxazol, thiazol, oxazin, pyrazol, tetrazol, imidazol, pyridin, pyrimidin, pyrazin a triazin. Příklady částečně aromatických skupin jsou tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin, ftalidyl a sacharinyl, jak je definováno níže.

Substituovaný alkyl, aryl a heteroaryl, a substituované části aralkyl, aralkoxy, heteroaralkyl, heteroaralkoxy a podobné skupiny jsou

substituovány 1 - 3 skupinami zvolenými ze skupiny: halo, hydroxy, kyano, acyl, acylamino, aralkoxy, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, alkylaminokarbonyl, alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, karboxy a sulfonylamino.

Termín "heterocykloalkyl" a "heterocyklyl" označují cykloalkylovou skupinu (nearomatickou), ve které je jeden z atomů uhlíku v kruhu nahrazen heteroatomem zvoleným z O, S(O)<sub>y</sub> nebo N, a ve které mohou být až tři další atomy uhlíku nahrazeny uvedenými heteroatomy. Jestliže jsou v heterocyklu přítomné tři heteroatomy, nejsou všechny vzájemně propojeny.

Příklady heterocyklů jsou piperidinyl, morfolinyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, imidazolinyl, piperazinyl, pyrrolidin-2-on, piperidin-2-on apod.

Acyl jak se zde používá znamená -C(O)C<sub>1-6</sub> alkyl a -C(O)-aryl.

Acylamino označuje skupinu -NHC(O)C<sub>1-6</sub> alkyl a -NHC(O)aryl.

Aralkoxy označuje skupinu -OC<sub>1-6</sub> alkylaryl.

Alkaryl označuje C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl.

Alkylsulfonyl znamená skupinu -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> alkyl.

Alkylsulfonylamino znamená skupinu -NHSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> alkyl.

Arylsulfonylamino označuje skupinu -NHSO<sub>2</sub>aryl.

Alkylaminokarbonyl znamená skupinu -C(O)NHC<sub>1-6</sub> alkyl.

Aryloxy znamená skupinu -O-aryl.

Sulfonylamino znamená skupinu -NHSO<sub>3</sub>H.

Halo znamená Cl, F, Br a I zvolené nezávisle.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou použitelné ve formách různých farmaceuticky přijatelných solí. Termín "farmaceuticky přijatelná sůl" znamená takové formy solí, které by byly

zřejmé farmaceutickému chemikovi, tj. soli, které jsou v podstatě netoxické a které mají požadované farmakokinetické vlastnosti, jsou chuťově přijatelné, a mají vhodné vlastnosti z hlediska absorpce, distribuce, metabolismu nebo vylučování. Dalšími praktičtějšími faktory, které jsou při výběru také důležité, jsou cena surovin, snadnost krystalizace, výtěžky, stabilita, hygroskopičnost a sypkost získaného léčiva jako substance. Farmaceutické prostředky mohou být pohodlně připraveny z aktivních složek v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosiči.

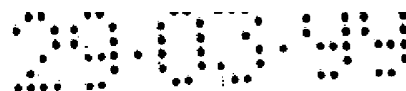
Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin vzorce I zahrnují běžné netoxické soli a kvarterní amoniové soli sloučenin vzorce I, vytvořené například s anorganickými nebo organickými kationtovými skupinami. Tyto soli například obsahují kationty pro vyvážení náboje, které jsou přítomny spolu se sloučeninou v dostatečném množství pro zachování celkové neutrality náboje. Nabítenými skupinami by typicky byly farmaceuticky přijatelné ionty tvořící soli, jako je sodík, draslík, hořčík apod. Jestliže je protiiontem dvojmocný kationt, například  $\text{Ca}^{+2}$ , typicky je přítomné dostatečné množství vzhledem ke kárbapenemové části pro získání celkové neutrality náboje. Pro udržení celkové neutrality náboje může být tedy přítomna polovina molárního ekvivalentu  $\text{Ca}^{+2}$ . Všechna tato provedení jsou zahrnuta v rámci předkládaného vynálezu.

Četné ionty tvořící soli se uvádějí v Berge, S. M, a další, J. **Pharm. Sci.** 66(1): 1 - 16 (1977), která se zde uvádí odkazem.

Vhodná skupina kationtů tvořících soli je zvolena ze skupiny: sodík, draslík, vápník a hořčík.

Výhodněji je kationtem:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  a  $\text{K}^+$ .

Farmaceuticky přijatelné soli podle předkládaného vynálezu mohou být syntetizovány běžnými chemickými metodami. Obecně se soli připravují reakcí volné báze nebo kyseliny se stechiometrickými množstvími nebo s nadbytkem požadované organické kyseliny nebo



báze vytvářející sůl, ve vhodném rozpouštědle nebo kombinaci rozpouštědel.

Výhodnou skupinou aminů pro použití v předkládaném vynálezu je diizopropylamin a dicyklohexylamin. Tyto aminy tvoří krystalické soli s kyselinou difenylfosforečnou, které krystalizují z reakční směsi a umožňují odstranění vedlejšího produktu kyseliny fosforečné z reakční směsi.

Použitím uvedených aminů se dosáhne neočekávaného zvýšení rychlosti reakce.

Sloučeniny vytvořené podle předkládaného vynálezu obsahují asymetrická centra a vyskytují se jako racemáty, racemické směsi a jednotlivé diastereomery. Způsob syntézy všech těchto izomerů, včetně optických izomerů, je rovněž zahrnut do předkládaného vynálezu.

Karboxylová skupina v poloze 3 a hydroxylová skupina v poloze 8 karbapenemu, pyrrolidinylový dusík a jestliže je přítomna, m-karboxyfenylová skupina, mohou zůstat blokovány až do ukončení přípravy konečného produktu. Tyto blokové skupiny je možno snadno odstranit, tj. mohou být v případě potřeby odstraněny postupy, které nezpůsobí rozštěpení nebo jiné poškození zbývajících částí molekuly. Tyto postupy zahrnují chemickou a enzymatickou hydrolýzu, působení chemických redukčních nebo oxidačních činidel za mírných podmínek, působení fluoridového iontu, působení katalyzátorem na bázi přechodového kovu a nukleofilním činidlem a katalytickou hydrogenaci.

Příklady vhodných ochranných skupin hydroxylů jsou: t-butylmethoxyfenylsilyl, t-butoxydifenylsilyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, o-nitrobenzyloxykarbonyl, p-nitrobenzyloxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, t-butyloxykarbonyl, 2,2,2-trichlorethyloxykarbonyl a allyloxykarbonyl. Výhodnými ochrannými skupinami hydroxylů jsou trimethylsilyl a triethylsilyl.

Příklady vhodných ochranných skupin karboxylových skupin jsou: benzhydryl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, 2-naftylmethyl, allyl, 2-chlorallyl, benzyl, 2,2,2-trichlorethyl, trimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl, t-butyldifenylsilyl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, fenacyl, p-methoxybenzyl, acetyl, p-methoxyfenyl, 4-pyridylmethyl a t-butyl. Výhodnou ochrannou skupinou karboxylu je p-nitrobenzyl.

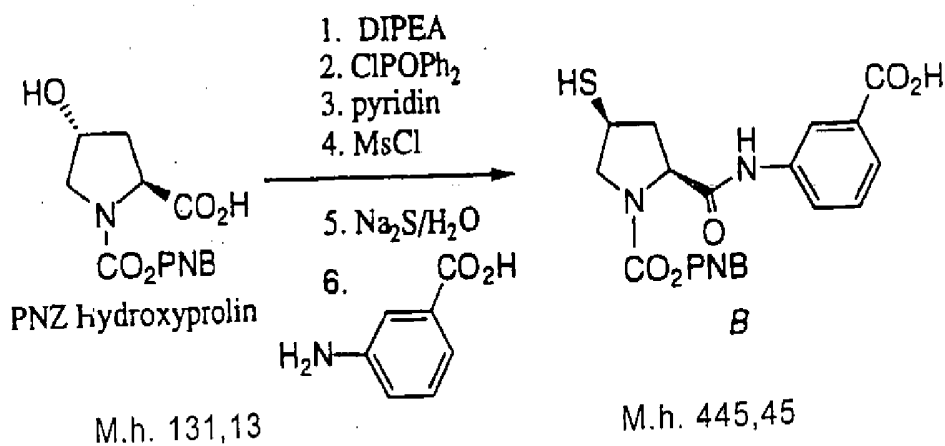
V oboru je známo mnoho ochranných skupin hydroxylové a karboxylové skupiny, viz např. T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., 1981 (kapitoly 2 a 5).

Vynález je dále ilustrován pomocí následujících neomezujících příkladů.

### Příklady provedení vynálezu

#### Příklad 1

(2S,4S)-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(3-karboxyfenylkarbamoyl)-pyrrolidin-4-ylthiol: thiol postranního řetězce (B)



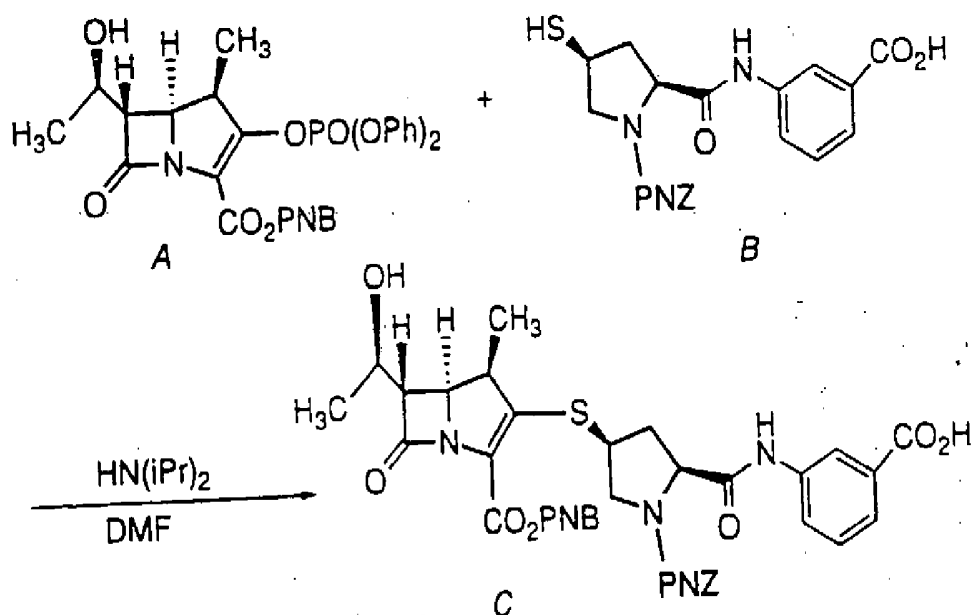
kyselina *m*-aminobenzoová

PNZ hydroxyprolin (15 g) byl míchán ve směsi THF (225 ml) a toluenu (75 ml) a směs byla ochlazena na -10 °C. Byl přidán diizopropylethylamin (13,4 g) a potom roztok 12,1 g

difenylfosfinchloridu v 15 ml toluenu. Směs byla ponechána zrát 2 hod při  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a bylo přidáno 4,1 g pyridinu v 4 ml toluenu a potom 6,29 g methansulfonylchloridu ve 4 ml toluenu. Po 4 hod byl přidán roztok trihydrátu sulfidu sodného (7,0 g) v 75 ml vody a směs byla zahřáta na  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a ponechána zrát 14 hod. Vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla extrahována HCl (150 ml, 1,0 N), hydrogenuhličitanem sodným (280 ml, 5 %,  $40\text{--}45\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), a vodným NaCl (150 ml, nasycený,  $20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Do 1 l lahve bylo vloženo 540 ml extraktu, 6,6 g kyseliny m-aminobenzoové a 1,0 ml tributylfosfinu. Směs byla odplyněna a zakoncentrována atmosférickou destilací na 200 ml. Toluén byl přidáván za pokračující destilace, dokud nedosáhla teplota destilátu  $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Byla přidána kyselina octová (200 ml) a 1-propanol (200 ml) a získaná směs byla ochlazená na  $15\text{--}20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a ponechána zrát 18 hod. Produkt byl izolován filtrací, promyt 1-propanolem a sušen ve vakuu při  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  za poskytnutí 15,4 g thiolu postranního řetězce.

#### Příklad 1



PNZ = p-nitrobenzylkarbamát

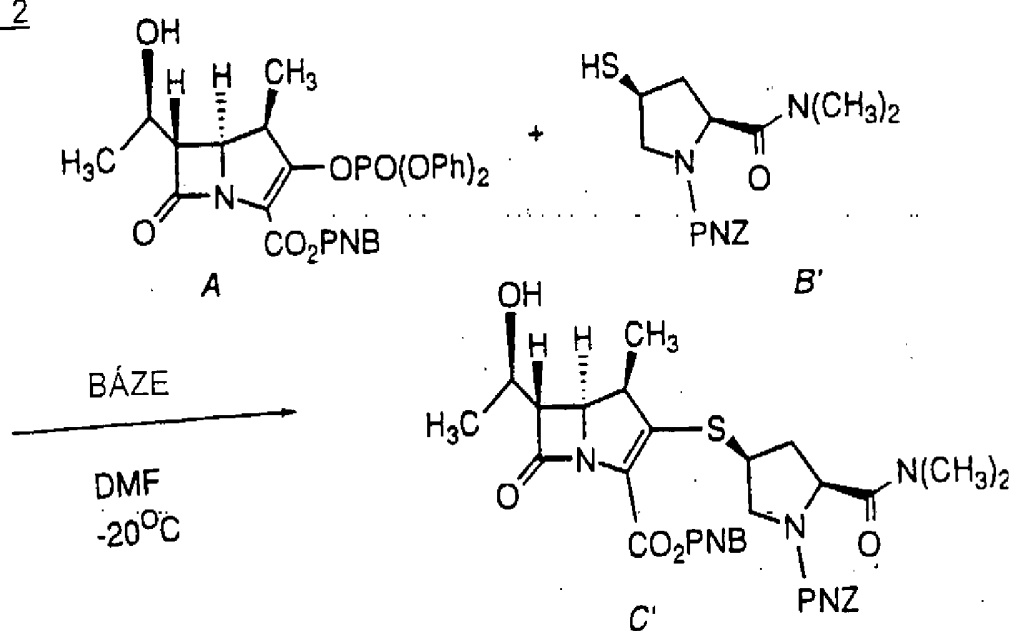
PNB = p-nitrobenzyl

Sloučenina A (594 mg, 1,0 mmol) a sloučenina B (454 mg, 1,02 mmol) byly spojeny a byl přidán DMF (2,0 ml). Směs byla odplyněna. Získaný roztok byl ochlazen na  $-50$  až  $-30$  °C. Byl přidán diizopropylamin (204 mg, 0,28 ml). Reakce byla ukončena na  $>98$  % konverze ve 2 - 3 hod.

### Srovnávací příklad

Bylo postupováno stejným způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že diizopropylethylamin byl nahrazen stejným molárním množstvím diizopropylethylaminu. Reakce byla ukončena (98 % konverze) po 18 hod.

### Příklad 2



Použitím postupu uvedeného v příkladu 1, diizopropylaminová báze byla nahrazena diizopropylethylaminem (DIPEA).

Rychlost reakce mezi A a B' za vytvoření C' je pro DIPA a jiné uvedené aminy podstatně vyšší než pro DIPEA.

Tabulka I

	Doba pro konverzi 98 %	Výtěžek testu %	Čistota v % plochy
DBU	<0,25 h	-	-
DIPA	0,5 h	98	97,3
TMG	2 h	98	98,0
TMP	2 h	-	-
DIPEA	>4 h <sup>a</sup>	92 <sup>b</sup>	-

Reakce byly prováděny s použitím ekvimolárních množství A a B' při koncentraci 0,1 M s 1,1 ekv. báze při -20 °C.

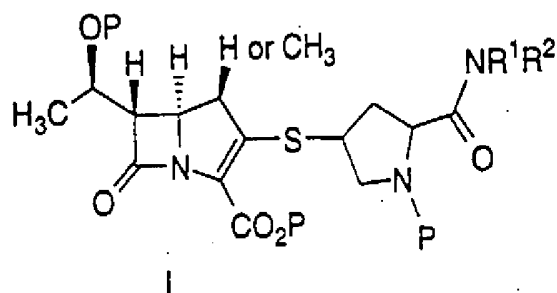
<sup>a</sup> přibližně 90 % konverze po 4 h

<sup>b</sup> výtěžek po 4 h

Zastupuje:

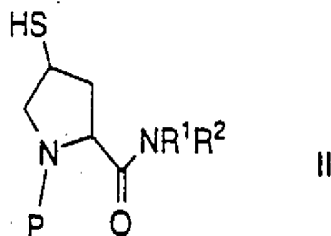
## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob syntézy sloučeniny vzorce I:

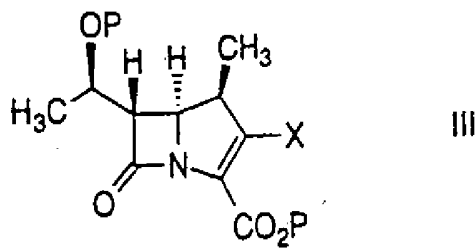


nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru, kde každá skupina P znamená nezávisle atom vodíku nebo ochrannou skupinu karboxylové nebo hydroxylové skupiny, a R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> nezávisle znamenají atom vodíku, C<sub>1-10</sub> alkyl, aryl nebo heteroaryl, nebo C<sub>1-10</sub> alkyl, aryl nebo heteroaryl substituovaný 1 až 3 skupinami zvolenými ze skupiny halo, hydroxy, kyano, acyl, acylamino, aralkoxy, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, alkylaminokarbonyl, alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, karboxy a sulfonylamino, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e zahrnuje:

reakci sloučeniny:



nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru, a sloučeniny

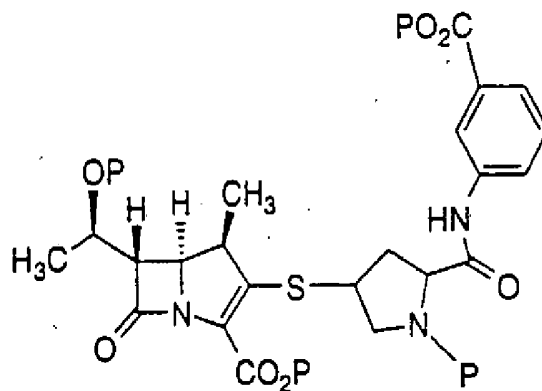


nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru, kde X znamená  $OP(O)(OR)_2$ , nebo  $OSO_2R$ , kde R znamená  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkaryl, aryl nebo perfluor  $C_{1-6}$  alkyl, v přítomnosti aminu zvoleného ze skupiny:

diizopropylamin (DIPA), dicyklohexylamin (DCHA), 2,2,6,6-tetramethylpiperidin (TMP), 1,1,3,3-tetramethylguanidin (TMG), 1,8-diazabicyklo[4.3.0]undec-7-en (DBU) a 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en (DBN)

za vytvoření sloučeniny vzorce I.

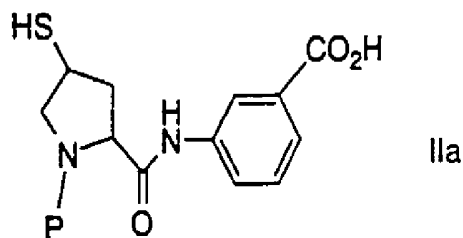
2. Způsob syntézy sloučeniny vzorce Ia:



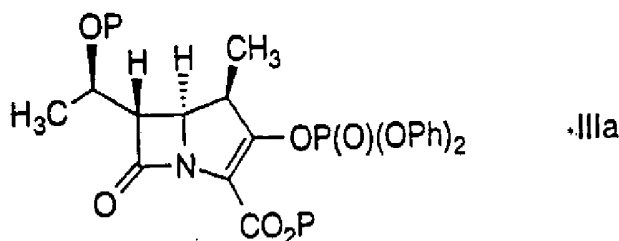
Ia

nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru, kde každá skupina P nezávisle znamená atom vodíku nebo ochrannou skupinu karboxylové nebo hydroxylové skupiny, vyznačující se tím, že zahrnuje:

reakci sloučeniny:



nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru, a sloučeniny



nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru, kde skupina Ph znamená fenyli, v přítomnosti aminu zvoleného ze skupiny:

diizopropylamin (DIPA), dicyklohexylamin (DCHA), 2,2,6,6-tetramethylpiperidin (TMP), 1,1,3,3-tetramethylguanidin (TMG), 1,8-diazabicyklo[4.3.0]undec-7-en (DBU) a 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en (DBN)

za vytvoření sloučeniny vzorce Ia.

3. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že sekundární amin je zvolen ze skupiny: diizopropylamin (DIPA) a dicyklohexylamin (DCHA).
4. Způsob podle nároku 3, vyznačující se tím, že syntéza se provádí v polárním aprotickém rozpouštědle.

5. Způsob podle nároku 4, vyznačující se tím, že polární aprotické rozpouštědlo je zvoleno ze skupiny dimethylformamid, N-ethylpyrrolidinon a acetonitril.

Zastupuje: