(19) **RU** (11) **2 138 497** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 D 405/06, 207/34, 319/06, C 07 C 255/27**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 95119850/04, 24.02.1994

(30) Приоритет: 03.03.1993 US 08/025701

(46) Дата публикации: 27.09.1999

(56) Ссылки: SU 1796628 A1, 23.02.93. SU 256781, 1969. US 5149837 A, 1992. US 4681893, 1987. US 5003080 A, 1991. US 5103024 A, 1992. US 5097045 A, 1992. US 4647576, 1987. US 5124482 A, 1992. Baumann K.L. et al, Tetrahedron Letters. 1992, т. 33, N17, с. 2279-82. Roth B.D. et al, там же, с. 2283-84.

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: 03.10.95

(86) Заявка PCT:
US 94/02180 (24.02.94)

(87) Публикация PCT:
WO 94/20492 (15.09.94)

(98) Адрес для переписки:
103064, Москва, ул.Казакова 16, НИИР Канцелярия, Патентные поверенные Квашнин, Сапельников и Партнеры

(71) Заявитель:
Варнер-Ламберт Компани (US)

(72) Изобретатель: Дональд Эйджин Батлер (US), Тунг Ван Ли (US), Томас Норман Наннинга (US)

(73) Патентообладатель:
Варнер-Ламберт Компани (US)

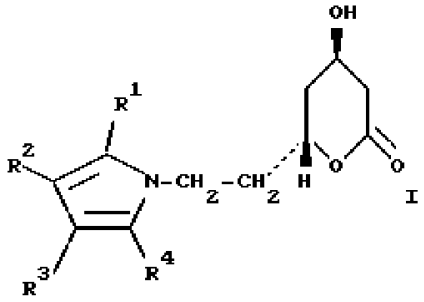
RU 2138497 C1

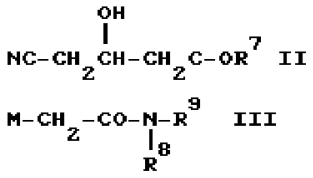
(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ТРАНС-6-[2-ЗАМЕЩЕННЫЙ-ПИРРОЛ-1-ИЛ)АЛКИЛ]-ПИРАН-2-ОНА, ИХ ДИГИДРОКСИСОДЕРЖАЩИХ КИСЛОТ И СОЛЕЙ, ГИДРОКСИ- ИЛИ 1,3-ДИОКСАН ИЛИ ПИРРОЛСОДЕРЖАЩИЕ КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ УКАЗАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАН-2-ОНА

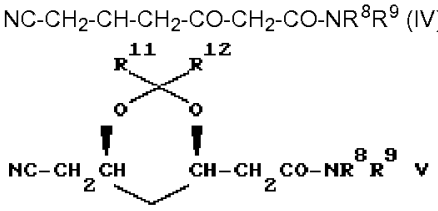
(57) Реферат:

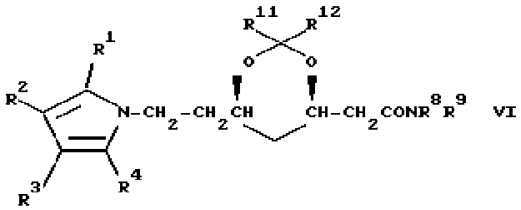
Производные транс-6-[2-(замещенный-пиррол-1-ил)алкил]-пиран-2-она формулы I, где R^1 - фенил, возможно замещенный F, Cl или Br, R^2, R^3 - H, алкил, фенил или -$CONR^5R^6$; R^5, R^6 - H, алкил, фенил, возможно замещенный F, C1 или Br; R^4 - C_1-C_6-алкил, получают взаимодействием соединения II с соединением формулы III с последующим взаимодействием полученного промежуточного продукта формулы IV с $R^{10}{}_2BOCH_3$ или $R^{10}{}_3B$ с последующим взаимодействием с бораном в среде растворителя. Полученное соединение NC-CH_2CH(OH)-CH_2CH(OH)-CH_2-CO-NR^8R^9 подвергают реакции с реагентом $R^{11}R^{12}C(OCH_3)_2$ или $R^{11}R^{12}CO$ в присутствии кислоты. Полученный кеталь формулы V гидрируют и вводят в реакцию с соединением $R^1COCHR^2CHR^3COR^4$. Полученное промежуточное соединение формулы VI обрабатывают кислотой в среде растворителя, а затем подвергают гидролизу основанием с последующей нейтрализацией кислотой и растворением и/или в среде растворителя при одновременном удалении воды с получением целевого соединения I с более высоким выходом с использованием относительно дешевых реагентов. 5 с. и 9 з.п. ф-лы.

RU 2138497 C1









RU 2138497 C1

RU 2138497 C1

(19) **RU** (11) **2 138 497** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 D 405/06, 207/34, 319/06, C 07 C 255/27**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 95119850/04, 24.02.1994

(30) Priority: 03.03.1993 US 08/025701

(46) Date of publication: 27.09.1999

(85) Commencement of national phase: 03.10.95

(86) PCT application:
US 94/02180 (24.02.94)

(87) PCT publication:
WO 94/20492 (15.09.94)

(98) Mail address:
103064, Moskva, ul.Kazakova 16, NIIR
Kantseljarija, Patentnye poverennye
Kvashnin, Sapel'nikov i Partnery

(71) Applicant:
Varner-Lambert Kompani (US)

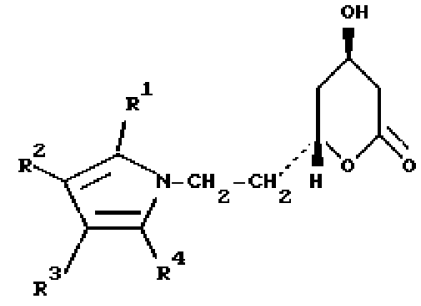
(72) Inventor: Donal'd Ehjdzhin Batler (US),
Tung Van Li (US), Tomas Norman Nanninga (US)

(73) Proprietor:
Varner-Lambert Kompani (US)

(54) METHOD OF PREPARING TRANS-6-[SUBSTITUTED PYRROL-1- YL)ALKYL]PYRAN-2-ON DERIVATIVES AND THEIR DIHYDROXY-CONTAINING ACIDS AND SALTS, HYDROXY-, 1,3-DIOXAN- OR PYRROLE-CONTAINING CARBOXYLIC ACIDS AS INTERMEDIATES FOR PREPARING SAID PYRAN-2-ON DERIVATIVES

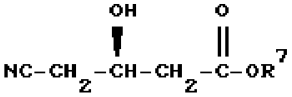
(57) Abstract:

FIELD: organic synthesis. SUBSTANCE: trans-6- [substituted pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-on derivatives having general formula I:

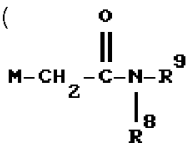


(I),

wherein R^1 is phenyl optionally substituted by fluorine, bromine, or chlorine; R^2 and R^3 are hydrogen, alkyl, phenyl or radical $-CONR^5R^6$, in which R^5 and R^6 are hydrogen, alkyl, or phenyl optionally substituted by fluorine, chlorine, or bromine; and R^4 is C_{1-6}- alkyl, are prepared with compound of formula II (



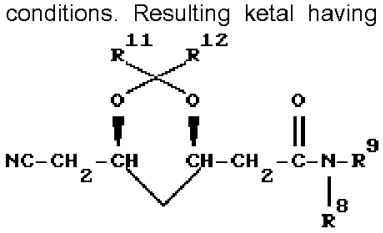
) with compound of formula III (



) followed by

interaction of resulting intermediate having formula IV

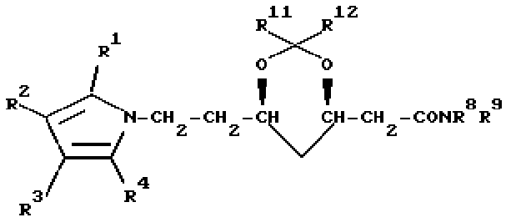
$(NC\text{-}CH_2CH\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CONR^8R^9)$ with $R^{10}_2BOCH_3$ or R^{10}_2B and then with borane in solvent. Resulting compound $NC\text{-}CH_2CH\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CONR^8R^9$ is brought into reaction with reagent $R^{11}R^{12}C(OCH_3)_2$ or $R^{11}R^{12}CO$ under acid conditions. Resulting ketal having formula V (



) is hydrogenated and brought into reaction with compound $R^1COCHR^2CHR^3COR^4$ to give intermediate VI (

RU 2138497 C1

RU 2138497 C1



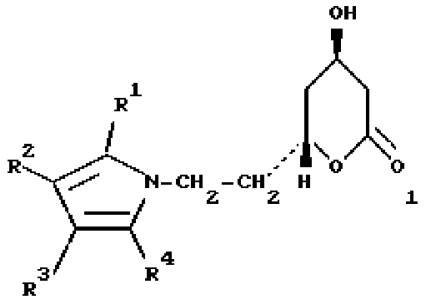
), which is treated with acid in solvent and hydrolyzed with base to give intermediate that, after neutralization with acid and dissolution in solvent with simultaneous removal of water, is converted into final product. EFFECT: increased yield and reduced expenses on reagents. 14 cl, 2 dwg, 6 ex

RU 2138497 C1

RU 2138497 C1

Изобретение относится к новым способам получения известных ингибиторов синтеза холестерина, более конкретно к новым способам получения производных транс-6-[2-(замещенные пиррол-1-ил)алкил] пиран-2-она, их дигидроксисодержащих кислот и солей, а также к новым промежуточным продуктам для их получения.

Известен способ получения производных транс-6-[2-(замещенный пиррол-1-ил)-алкил]пиран-2-она формулы I



их дигидроксисодержащих кислот, соответствующих открытому лактоновому кольцу формулы I, и их фармацевтически приемлемых солей.

В вышеприведенной формуле I заместители имеют следующие значения:

R_1 - 1-нафтил, 2-нафтил, циклогексил, циклогексилметил, норборненил, фенил, незамещенный или замещенный фтором, хлором, бромом, гидроксилом, трифторметилом, алкилом с 1 - 4 атомами углерода, алкоксигруппой с 1 - 4 атомами углерода или алканилиоксигруппой с 2-8 атомами углерода, бензил, 2-, 3- или 4-пиридинил, 2-, 3- или 4- пиридинил-N-оксид,

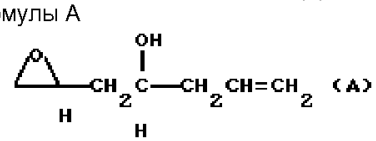
R_2 или R_3 независимы друг от друга и означают водород, алкил с 1 - 6 атомами углерода, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил, незамещенный или замещенный фтором, хлором, бромом, гидроксилом, трифторметилом, алкилом с 1 - 4 атомами углерода или алкоксигруппой с 1 - 4 атомами углерода, циано, трифторметил или группу $-CONR^5R^6$, где R^5 и R^6 независимы друг от друга и означают водород, алкил с 1 - 6 атомами углерода, фенил, незамещенный или замещенный фтором, хлором, бромом, цианогруппой или трифторметилом,

R_4 - алкил с 1-6 атомами углерода, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, трифторметил.

Известный способ заключается в том, что

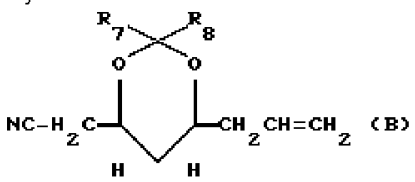
(а) 1,6-гептадиен-4-ол подвергают последовательному взаимодействию с алкиллитием, йодом и двуокисью углерода с последующей обработкой получаемого йодокарбонатного промежуточного соединения с основанием в среде водного спирта при температуре примерно 0 - 40°C,

(б) получаемое на стадии (а) соединение формулы A



подвергают взаимодействию с цианидом щелочного металла при температуре примерно 0 - 40°C с последующим взаимодействием получаемого при этом промежуточного диола с образующим кеталь реагентом в присутствии кислоты,

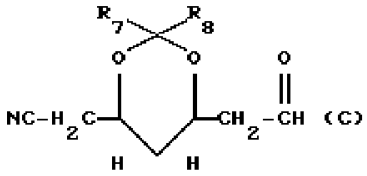
(в) получаемое на стадии (б) соединение формулы B



где R_7 и R_8 независимы друг от друга и означают водород, алкил с 1 - 3 атомами углерода, фенил или же R^7 и R^8 вместе образуют группу $-(CH_2)_n-$, где n означает 4 или 5,

подвергают взаимодействию с озоном в среде инертного растворителя с последующим взаимодействием получаемого при этом промежуточного соединения с кислородом и трифенилфосфином при температуре примерно от -20 до -78°C,

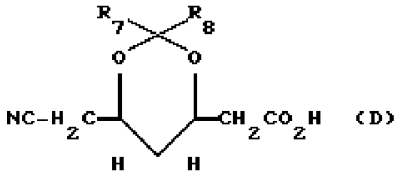
(г) получаемое на стадии (в) соединение формулы C



R_7 и R_8 имеют вышеуказанное значение,

подвергают взаимодействию с агентом окисления при температуре примерно 0 °C,

(д) получаемое на стадии (г) соединение формулы D

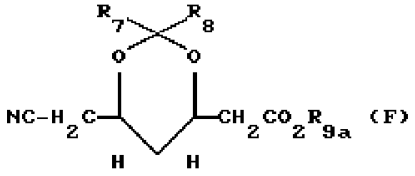


где R_7 и R_8 имеют вышеуказанное значение,

подвергают взаимодействию с соединением формулы E

Hal-R_{9a}, (E)

где Hal означает галоид, а R_{9a} - алкил с 1 - 8 атомами углерода или циклоалкил с 3 - 6 атомами углерода, в присутствии основания с получением со единения формулы F



где R_7, R_8, и R_{9a} имеют вышеуказанное значение,

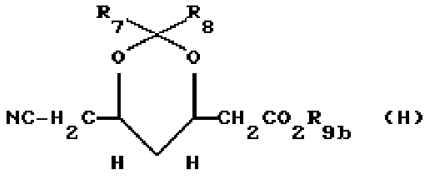
или же с соединением формулы G

HO-R_{9b}, (b)

где R_{9b} означает третичный бутил, третичный амил или α,α-диметилбензил в присутствии агента активации, каталитического количества основания и в среде инертного растворителя, с получением соединения формулы H

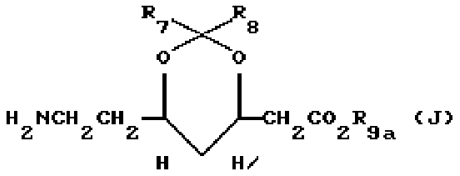
RU 2138497 C1

RU 2138497 C1



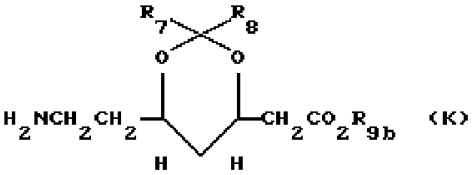
где R_7, R_8 и R_{9b} имеют вышеуказанное значение,

(е) соединение формулы F подвергают взаимодействию с водородом в присутствии катализатора и кислоты при температуре примерно 0 - 70°C с получением соединения формулы J



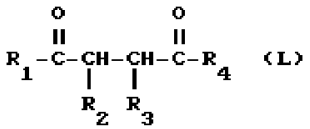
где R_7, R_8 и R_{9a} имеют вышеуказанное значение,

или же соединение вышеприведенной формулы H подвергают взаимодействию с водородом в присутствии катализатора и кислоты или же катализатора и основания при температуре примерно 0-70°C с получением соединения формулы K



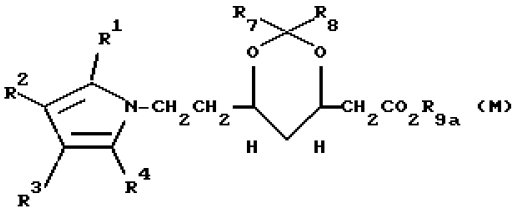
где R_7, R_8 и R_{9b} имеют вышеуказанное значение,

(ж) соединение вышеприведенной формулы J подвергают взаимодействию с соединением формулы L



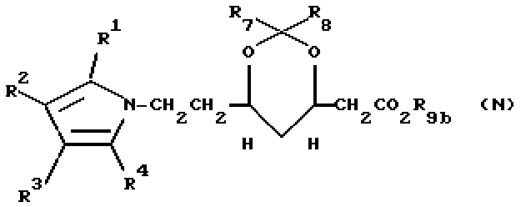
где R_1, R_2, R_3 и R_4 имеют вышеуказанное значение,

в среде инертного растворителя с получением соединения формулы M



где R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8 и R_{9a} имеют вышеуказанное значение,

или же соединение вышеприведенной формулы K подвергают взаимодействию с соединением вышеприведенной формулы L в среде инертного растворителя с получением соединения формулы N



где R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8 и R_{9b} имеют вышеуказанное значение,

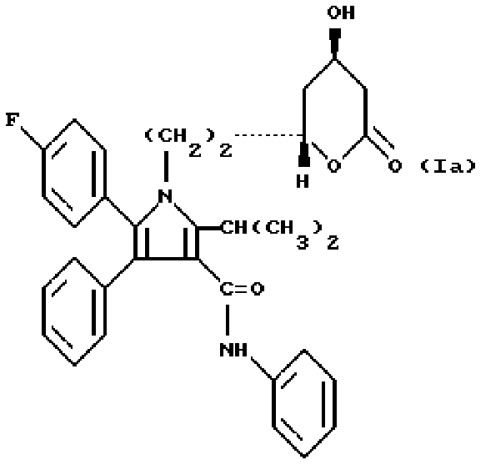
(з) соединение вышеуказанной формулы M подвергают взаимодействию с кислотой в присутствии инертного растворителя с последующим гидролизом основанием, нейтрализацией кислотой и растворением и/или нагреванием в среде инертного растворителя с одновременным удалением воды с получением соединения формулы I,

или же соединение вышеприведенной формулы N подвергают взаимодействию с кислотой в присутствии инертного растворителя с последующим добавлением основания, нейтрализацией кислотой и растворением и/или нагреванием в среде инертного растворителя с одновременным удалением воды с получением соединения формулы I,

получаемое соединение формулы I можно превращать до содержащей 2 гидроксильные группы кислоты, соответствующей открытому лактоновому кольцу структурной формулы I путем стандартного гидролиза, содержащую две гидроксильные группы кислоту можно переводить в фармацевтически приемлемую соль известными приемами, получаемую фармацевтически приемлемую соль можно переводить в содержащую две гидроксильные группы кислоту известными приемами, а получаемую кислоту с двумя гидроксильными группами можно превращать до соединения формулы I путем нагрева в среде инертного растворителя (см. патент США N 5149837, C 07 D 319/06, 22.09.1992).

Кроме того, вышеприведенный американский патент также описывает способ получения

транс-5-[(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-N,4-дифенил-1-[2-(тетрагидро-4-окси-6-оксо-2H-пиран-2-ил)этил] 1H- пиррол-3-карбоксамида формулы Ia



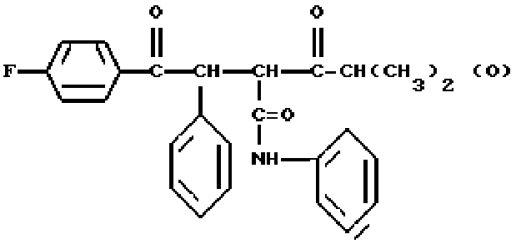
и содержащие две гидроксильные группы кислоты, соответствующей открытому лактоновому кольцу соединения формулы Ia и ее фармацевтически приемлемых солей, который включает:

(а) взаимодействие соединения формулы

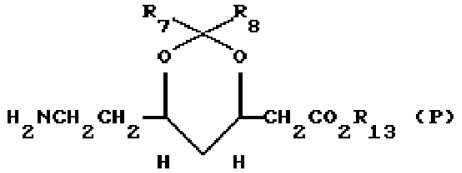
RU 2138497 C1

RU 2138497 C1

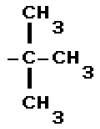
O



с соединением формулы P



где R_7 и R_8 независимы друг от друга и означают водород, алкил с 1 - 3 атомами углерода или фенил, или же R_7 и R_8 вместе означают группу $-(CH_2)_n-$, где n означает 4 или 5, а R_{13} означает водород или же группу



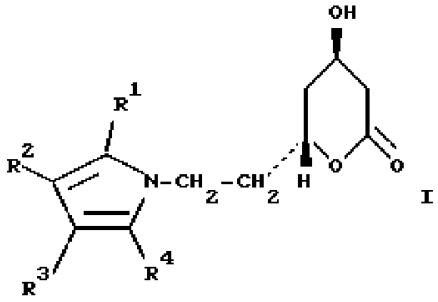
в среде инертного растворителя с последующим взаимодействием получаемого промежуточного соединения с кислотой с получением соединения формулы Ia,

(б) получаемое соединение формулы Ia можно превращать до содержащей две гидроксильные группы кислоты, соответствующей открытому лактоновому кольцу структурной формулы Ia путем стандартного гидролиза, получаемую кислоту с двумя гидроксильными группами можно переводить в соответствующую фармацевтически приемлемую соль известными приемами или же получаемую кислоту с двумя гидроксильными группами можно превращать до соединения формулы Ia путем растворения и/или нагревания в среде инертного растворителя с одновременным удалением воды.

Задачей изобретения является расширение возможностей получения транс-6-[2-(замещенный пиррол-1-ил)алкил] пиран-2-она за счет создания новых экономичных способов, то есть способов, которые позволяют более высокий выход целевых соединений с использованием относительно дешевых реагентов.

Данная задача решается описанными ниже способами.

Первым объектом настоящего изобретения является способ получения производных транс-6-[2-(замещенный пиррол-1-ил)алкил]пиран-2-она общей формулы I

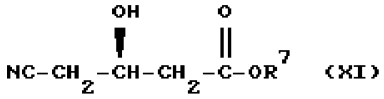


где R^1 - фенил, незамещенный или замещенный атомом фтора, хлора или брома,

R^2 и R^3 независимы друг от друга и означают атом водорода, алкил с 1 - 6 атомами углерода, фенил или группу $-CONR^5R^6$, где R^5 и R^6 независимы друг от друга и означают атом водорода, алкил с 1 - 6 атомами углерода, фенил, незамещенный или замещенный атомом фтора, хлора или брома,

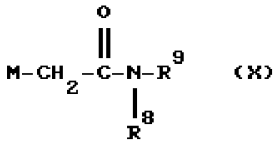
R^4 - алкил с 1 - 6 атомами углерода, включающий использование сложных эфиров, амидов и соединений металлов и стадию выделения целевого продукта в свободном виде или в виде имеющей две гидроксильные группы кислоты, соответствующей открытому лактоновому кольцу формулы I или ее соли, который заключается в том, что

(а) соединение формулы XI



где R^7 означает алкил с 1 - 10 атомами углерода,

подвергают взаимодействию с соединением формулы X

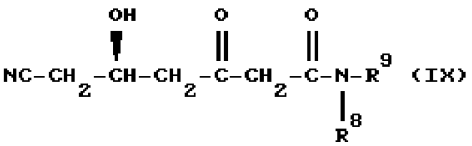


где R^8 или R^9 независимы друг от друга и означают алкил с 1 - 10 атомами углерода, бензил или фенил, или же R^8 и R^9 вместе образуют группу формулы $-(CH_2)_4-$ или $-(CH_2)_5-$, при этом R^8 и R^9 одновременно не означают метил,

M - цинк, магний, натрий или литий,

в среде растворителя,

(б) получаемое на стадии (а) соединение формулы IX



где R^8 и R^9 имеют вышеуказанное значение,

подвергают взаимодействию с соединением формулы

$R^{10}{}_2BOCH_3$,

где R^{10} означает алкил с 1 - 4 атомами углерода или с соединением формулы

$R^{10}{}_3B$,

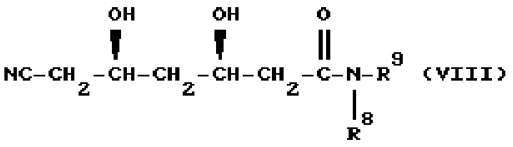
где R^{10} имеет вышеуказанное значение,

с последующим взаимодействием с бораном натрия в среде растворителя,

RU 2138497 C1

RU 2138497 C1

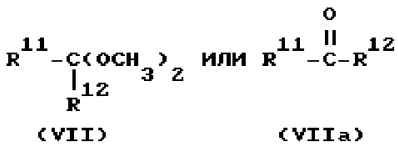
(в) получаемое на стадии (б) соединение формулы VIII



(VIII)

где R^8 и R^9 имеют вышеуказанное значение,

подвергают взаимодействию с образующим кеталь реагентом формулы VII или VIIa

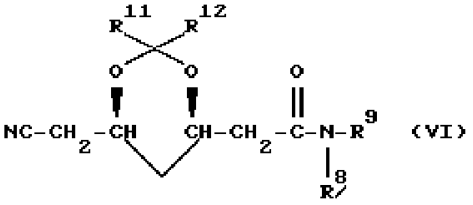


(VII) (VIIa)

где R^{11} или R^{12} независимы друг от друга и означают алкил с 1 - 3 атомами углерода,

в присутствии кислоты,

(г) получаемое на стадии (в) соединение формулы VI

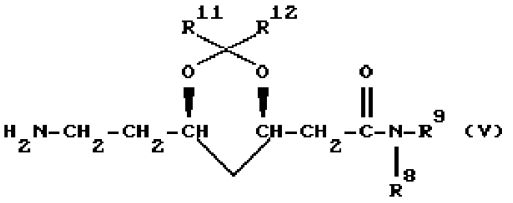


(VI)

где R^8, R^9, R^{11} и R^{12} имеют вышеуказанное значение,

подвергают взаимодействию с водородом в присутствии катализатора и в среде растворителя,

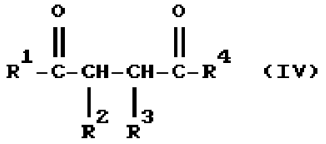
(д) получаемое на стадии (г) соединение формулы V



(V)

где R^8, R^9, R^{11} и R^{12} имеют вышеуказанное значение,

подвергают взаимодействию с соединением формулы IV

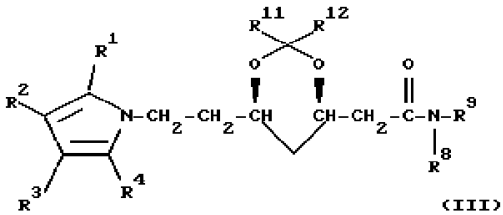


(IV)

где R^1, R^2, R^3 и R^4 имеют вышеуказанное значение,

в среде растворителя,

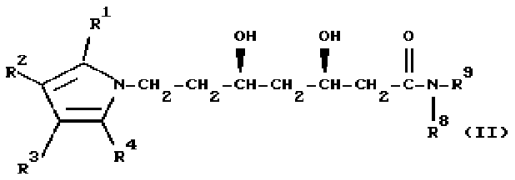
(е) получаемое на стадии (д) соединение общей формулы III



(III)

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{11} и R^{12} имеют вышеуказанное значение, подвергают взаимодействию с кислотой в среде растворителя

(ж) получаемое на стадии (е) соединение формулы II



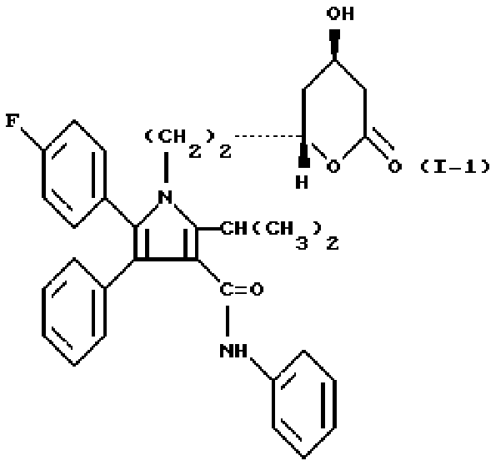
(II)

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^8 и R^9 имеют вышеуказанное значение,

подвергают гидролизу основанием с последующей нейтрализацией кислотой и растворением и/или нагревом в среде растворителя при одновременном удалении воды с получением соединения формулы I,

(з) получаемое соединение формулы I при необходимости превращают до имеющей две гидроксильные группы кислоты, соответствующей открытому лактоновому кольцу структурной формулы I путем гидролиза, получаемую кислоту с двумя гидроксильными группами при необходимости переводят в соответствующую фармацевтически приемлемую соль известными приемами, получаемую фармацевтически приемлемую соль при необходимости превращают до имеющей две гидроксильные группы кислоты известными приемами, которую при необходимости превращают до соединения формулы I путем растворения и/или нагрева в среде инертного растворителя.

Вторым объектом изобретения является новый способ получения [5-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-N-4-дифенил-1-[2-(тетрагидро-4-окси-6-оксо-2H-пиран-2-ил)этил -1H-пиррол -3-карбоксамида формулы I-1.

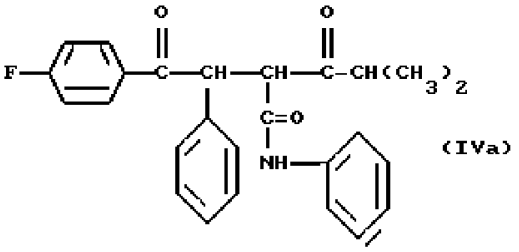


(I-1)

включающий взаимодействие 4-фтор- α-(2-метил-1-оксопропил)-γ-оксо-N, β -дифенилбензолбутанамида формулы IVa

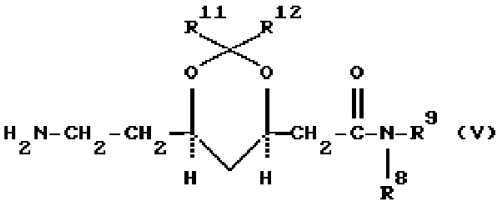
RU 2138497 C1

RU 2138497 C1



(IVa)

с производным 6-(2-аминоэтил)-2-моно- или дизамещенной -1,3-диоксан-4-уксусной кислоты в среде растворителя и выделение целевого продукта в свободном виде или в виде имеющей две гидроксильные группы кислоты, соответствующей открытому лактоновому кольцу формулы I-1 или ее соли, который заключается в том, что в качестве производного уксусной кислоты используют соединение формулы V

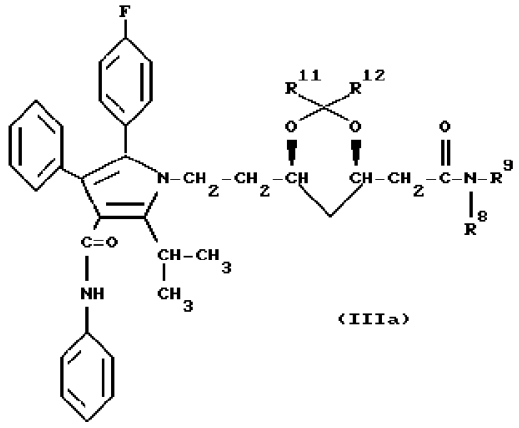


(V)

где R^8 и R^9 независимы друг от друга и означают алкил с 1 -10 атомами углерода, бензил или фенил, или же R^8 и R^9 вместе означают группу формулы $-(CH_2)_4-$ или $-(CH_2)_5-$, при этом R^8 и R^9 одновременно не означают метил,

R^{11} и R^{12} независимы друг от друга и означают алкил с 1 - 3 атомами углерода или фенил, или же R^{11} и R^{12} вместе означают группу формулы $-(CH_2)_n-$, где n означает 4 или 5,

соединение формулы IIIa

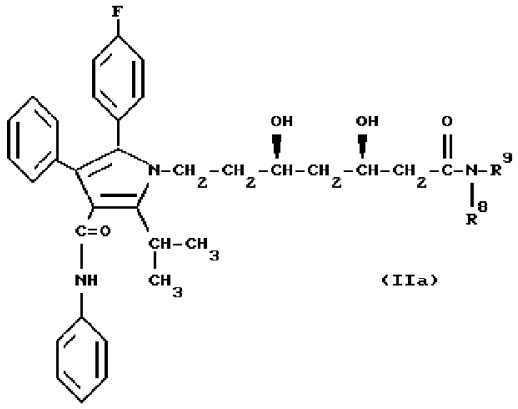


(IIIa)

где R^8, R^9, R^{11} и R^{12} имеют вышеуказанное значение,

получаемое в результате взаимодействия соединений формул IVa и V, подвергают взаимодействию с кислотой в среде растворителя,

получаемое при этом соединение формулы IIa

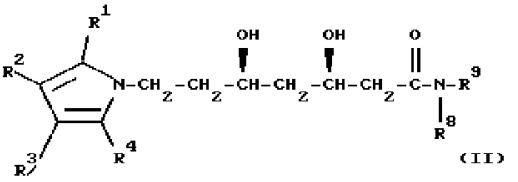


(IIa)

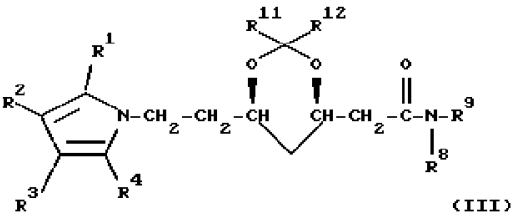
где R^8 и R^9 имеют вышеуказанное значение,

подвергают гидролизу основанием с последующей нейтрализацией кислотой и растворением и/или нагревом в среде растворителя при одновременном удалении воды с получением соединения формулы I-1, получаемое соединение формулы I-1 при необходимости превращают до имеющей две гидроксильные группы кислоты, соответствующей открытому лактоновому кольцу структурной формулы I-1 путем гидролиза, получаемую кислоту с двумя гидроксильными группами при необходимости переводят в соответствующую фармацевтически приемлемую соль известными приемами, которую при необходимости превращают до имеющей две гидроксильные группы кислоты известными приемами, которую при необходимости превращают до соединения формулы I-1 путем растворения и/или нагрева в среде инертного растворителя.

Третьим объектом настоящего изобретения являются амиды пирролсодержащей карбоновой кислоты формул II и III



(II)



(III)

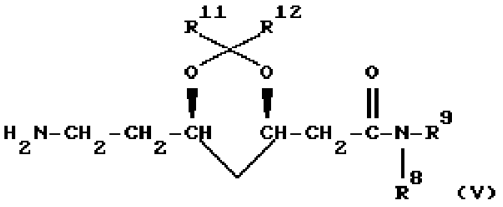
где R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{11} и R^{12} имеют вышеуказанное значение,

представляющие собой промежуточные продукты для получения производных транс-6-[2-(замещенный пиррол-1-ил)алкил]пиран-2-она.

Четвертым объектом настоящего изобретения являются амиды содержащей 1,3-диоксан карбоновой кислоты формул V и VI

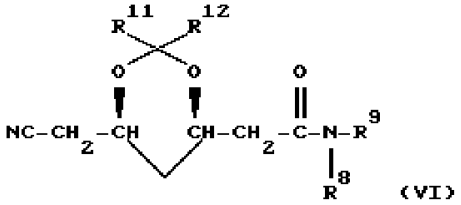
RU 2138497 C1

RU 2138497 C1



(V)

и

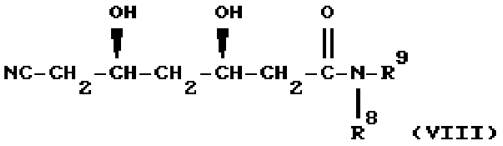


(VI)

где R^8, R^9, R^{11} и R^{12} имеют вышеуказанное значение,

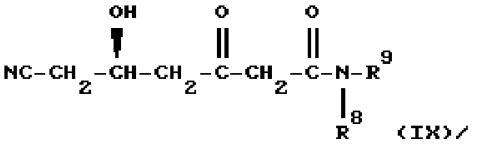
представляющие собой промежуточные продукты для получения производных транс-6-[2-(замещенный пиррол-1-ил)алкил]пиран-2-она.

Пятым объектом настоящего изобретения являются амиды гидроксилсодержащей карбоновой кислоты формул VIII и IX



(VIII)

и



(IX)/

где R^8 и R^9 имеют вышеуказанное значение,

представляющие собой промежуточные продукты для получения производных транс-6-[2-(замещенный пиррол-1-ил) алкил]пирран-2-она.

Новые промежуточные соединения формулы II и формулы III могут применяться в качестве активного предначала, которое после оральной дачи в результате биосинтеза превращается до соединений с гиполипидемическими и гипохолестеринемическими свойствами, описанных в патентах США N 4647576, С 07 D 405/06, А 61 К 31/40, 1987 и 4681893, А 61 К 31/40, 1987. Эти промежуточные соединения относятся к категории малотоксичных веществ.

В частности предлагаемым способом получают следующие предпочтительные соединения формулы I:

транс-6-[2-[2-(4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиррол-1-ил]этил]-тетрагидро-4-окси-2Н-пиран-2-он,

транс-5-[2-[2-(4-фторфенил)-5-метил-1Н-пиррол-1-ил]этил]тетрагидро-4-окси-2Н-пиран-2-он,

транс-6-[2-[2-(4-фторфенил)-5-(1-метилэтил)-1Н-пиррол-1-ил]этил]тетрагидро-4-окси-2Н-пиран-2-он,

транс-6-[2-[2-циклопропил-5-(4-фторфенил)-1Н-пиррол-1-ил]этил] тетрагидро-4-окси-2Н-пиран-2-он,

транс-6-[2-[2-(1,1-диметилэтил)-5-(4-фторфенил)-1Н- пиррол-1-ил] этил] тетрагидро-4-окси-2Н-пиран-2-он,

транс-тетрагидро-4-окси-6-[2-[2-(2-метоксифенил)-5-метил-1Н-пиррол-1-ил]-этил]-2Н-пиран-2-он,

транс-тетрагидро-4-окси-6-[2-[2-(2-метоксифенил)-5-(1-метилэтил)-1Н-пиррол-1-ил]этил]-2Н-пиран-2-он,

транс-тетрагидро-4-окси-6-[2-[2-метил-5-(1-нафталенил)-1Н-пиррол-1-ил] - этил]-2Н-пиран-2-он,

транс-6-[2-(2-бицикло [2.2.1] гепт-5-ен-2-ил-5-метил-1Н-пиррол-1-ил)этил]тетрагидро-4-окси-2Н-пиран-2-он,

транс(±)-5-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-N,4-дифенил-1-[2-(тетрагидро-4-окси-6-оксо-2Н-пиран-2-ил)этил]-1Н-пиррол-3-карбоксамид,

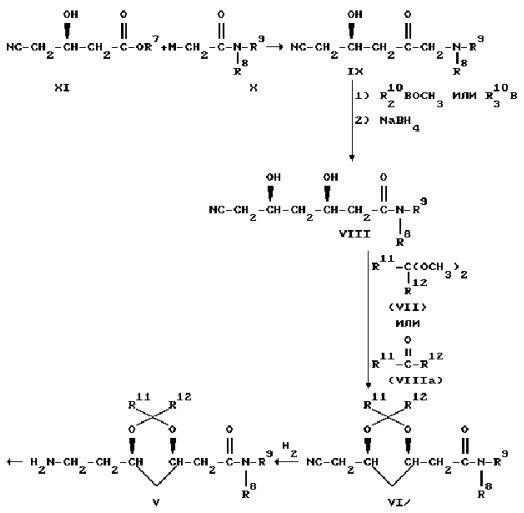
(2R)-транс-5-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-N,4-дифенил-1-[2-(тетрагидро-4-окси-6-оксо-2Н-пиран-ил)этил]-1Н-пиррол-3-карбоксамид,

транс-2-(4-фторфениил)-N, 4-дифенил-1-[2-(тетрагидро-4-окси-6-оксо-2Н-пиран-2-ил)этил]-5-трифторметил-1Н-пиррол-3-карбоксамид,

транс-5-(4-фторфенил)-N,4-дифенил-1-[2-(тетрагидро-4-окси-6-оксо-2Н-пиран-2-ил)этил] -2-трифторметил-1Н-пиррол-3-карбоксамид, и их кислоту с двумя гидроксильными группами, соответствующую открытому лактоновому кольцу структурной формулы (I), а также ее фармацевтически приемлемые соли.

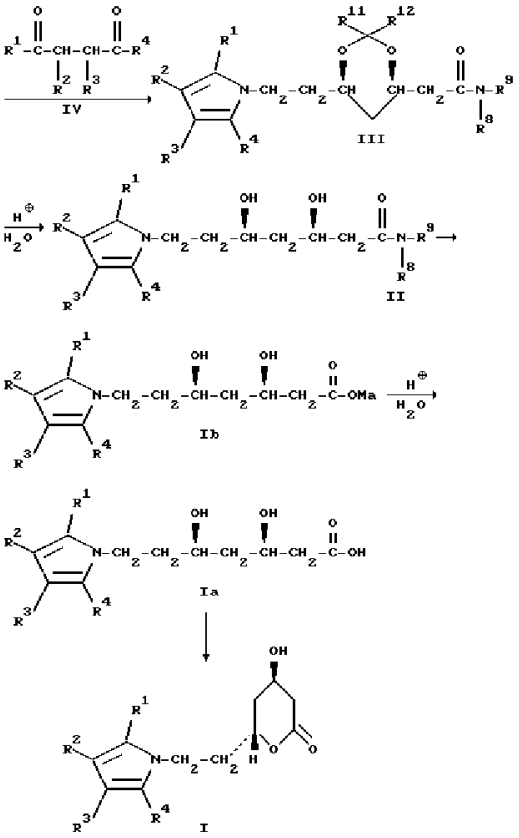
Как уже указывалось выше, известные соединения формулы I представляют собой ингибиторы редуктазы 3-окси-3-метилглютарил-соэнзима А, благодаря чему они могут применяться в качестве гиполипидемического или гиполхолестериниметического средства.

Предлагаемый способ в соответствии с первым объектом изобретения иллюстрируется следующей реакционной схемой(I).



RU 2138497 C1

RU 2138497 C1



Предлагаемый способ по вышеприведенной реакционной схеме (I) поясняется следующим образом.

(R)-5-циано-3-оксимасляную кислоту в виде сложного эфира формулы XI, где R^7 означает алкил с 1 - 10 атомами углерода, подвергают взаимодействию с амидом α-металла формулы X, где R^8 или R^9 и M имеют вышеуказанное значение, при температуре примерно от 0 до -40°C в среде растворителя, такого, как, например, смесь гидрофурана и гептана, в течение 30 минут с последующей подачей в раствор кислоты, такой как, например, 2,2н. соляная кислота. При этом получают соединение формулы IX, где R^8 и R^9 имеют вышеуказанное значение. Данную реакцию предпочтительно проводят при температуре от 0 до -20°C в среде смеси тетрагидрофурана и гептана в течение примерно 30 минут с последующей подачей в 2,2н. соляную кислоту.

Амид гидроксикетона формулы IX обрабатывают бораном, таким как например соединение формулы

$R^{10}{}_3B$,

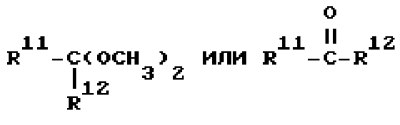
где R^{10} означает алкил с 1 - 4 атомами углерода, например трибутилбораном, в присутствии воздуха

или соединение формулы

$R^{10}{}_2BOCH_3$,

где R^{10} имеет вышеуказанное значение, например метоксидиэтилбораном, в отсутствие воздуха с последующей обработкой гидридом металла, таким как например боран натрия, в среде растворителя, такого как например метанол, тетрагидрофуран, и их смеси, при температуре примерно от 0 до -110°C в течение примерно 5 часов. Затем осуществляют обработку кислотой, такой как например ледяная уксусная кислота, с получением соединения формулы VIII, где R^8 и R^9 имеют вышеуказанное значение. Данную реакцию предпочтительно осуществляют с применением метоксидиэтилборана в атмосфере азота с последующей обработкой бораном натрия в среде смеси метанола и тетрагидрофурана при температуре примерно от -20 до -78°C в течение примерно 5 часов и добавлением ледяной уксусной кислоты.

3,5-дигидроксиамид формулы VIII подвергают взаимодействию с образующим кеталь реагентом формулы VII или VIIa



VII VIIa

где R^{11} или R^{12} имеют вышеуказанное значение, таким, как, например, образующий кеталь реагент из группы, включающей ацетон, 2,2-диметоксипропан, 2-метоксипропен, циклопентанон, циклогексанон, 1,1-диметоксициклопентан, 1,1-диметоксициклогексан. Но возможно и применение образующего ацеталь реагента, такого как например бензальдегид, в присутствии кислоты, такой как например метансульфокислота, камфорсульфокислота, п-толуолсульфокислота, в среде инертного растворителя, такого как например дихлорметан, при температуре между примерно 0°C и температурой кипения реагента или растворителя с получением соединения формулы VI, где R^8, R^9, R^{11} и R^{12} имеют вышеуказанное значение. Вместо инертного растворителя можно также применять избыток реагента. Данную реакцию предпочтительно осуществляют с применением образующего кетон реагента формулы VII, таким как например 2,2-диметоксипропан и ацетон, в присутствии метансульфокислоты примерно при комнатной температуре.

Соединение формулы VI подвергают обработке газообразным водородом в среде спирта, такого как например метанол, насыщенный безводным аммиаком или водным гидроксидом аммония, в присутствии катализатора, такого как например никель Ренея, кобальт Ренея, или катализатора на основе благородного металла, такого как например окись платины, в присутствии алканкарбоновой кислоты, такой как например уксусная кислота, с получением соединения формулы V, где R^8, R^9, R^{11} и R^{12} имеют вышеуказанное значение. Данную реакцию предпочтительно осуществляют с применением газообразного водорода в присутствии никеля Ренея в среде метанола, насыщенного безводным аммиаком.

Соединение формулы V подвергают взаимодействию с дикетоном формулы IV, где R^1, R^2, R^3 и R^4 имеют вышеуказанное значение, в среде инертного растворителя или смеси инертных растворителей, таких как например тетрагидрофуран, гептан, толуол, примерно при температуре кипения растворителя в присутствии катализатора формулы

$R^{13}CO_2H$,

где R^{13} означает метил, трифторметил, хлорметил, хлорэтил, фенилэтил, бензил,

RU 2138497 C1

RU 2138497 C1

метилкарбонилокси, этилкарбонилокси, фенил, п-хлорфенил, п-метилфенил, м-метилфенил, трет-бутил, или гидрохлорида триэтиламина с получением соединения формулы III, где R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{11} и R^{12} имеют вышеуказанное значение. Данную реакцию предпочтительно осуществляют в среде смеси гептана, тетрагидрофурана и толуола в присутствии триметилуксусной кислоты примерно при температуре кипения смеси растворителей.

Соединение формулы III, амид пиррола с защищенными гидроксильными группами, подвергают обработке кислотой, такой как например водная соляная кислота, в среде инертного растворителя, такого как например тетрагидрофуран, метанол, с получением соединения формулы II, где R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^8 и R^9 имеют вышеуказанное значение. Данную реакцию предпочтительно осуществляют в среде метанола в присутствии 1,0н. соляной кислоты.

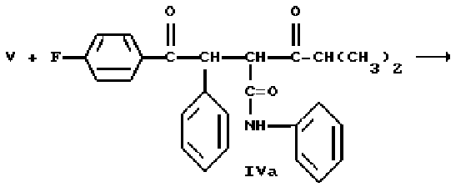
Соединение формулы II, то есть β,γ-/ дигидрокси-пирролгептанамид, подвергают гидролизу основанием, таким как например гидроокись щелочного металла, например гидроокись натрия, или же гидроокись щелочно-земельного металла, в среде растворителя, такого как например метанол, с последующей промывкой инертным растворителем, таким как например толуол, метил трет-бутилметиловый эфир, с получением соединения формулы Ib, где Ma означает литий, натрий, калий, кальций, барий, стронций, а R^1, R^2, R^3 и R^4 имеют вышеуказанное значение. Данную реакцию предпочтительно осуществляют с применением 2,0н. гидроокиси натрия в среде метанола с последующей промывкой трет-бутилметиловым эфиром.

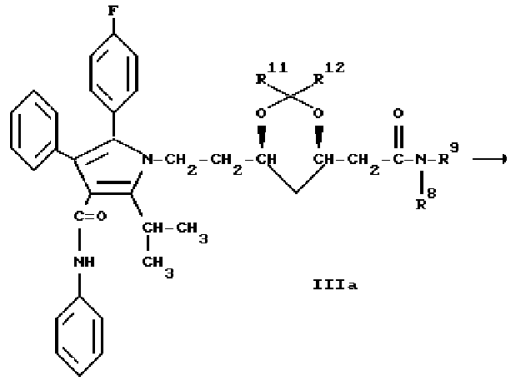
Соединение формулы Ib, где Ma означает натрий, а R^1, R^2, R^3 и R^4 имеют вышеуказанное значение, можно переводить в полукальцеивую соль путем обработки водным раствором ацетата кальция.

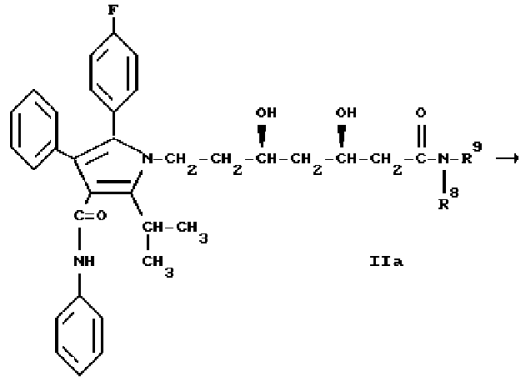
Соединение формулы Ib подвергают обработке кислотой, такой как например разбавленная водная соляная кислота, с последующей экстракцией инертным растворителем, таким как например трет-бутилметиловый эфир, диэтиловый эфир, гексан, толуол, с получением соединения формулы Ia, где R^1, R^2, R^3 и R^4 имеет вышеуказанное значение. Данную реакцию предпочтительно осуществляют с применением 2н. соляной кислоты с последующей экстракцией трет-бутилметиловым эфиром.

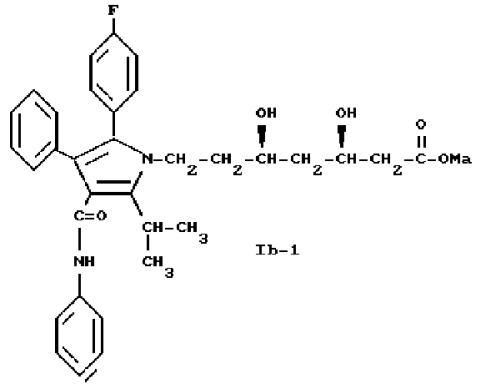
Соединение формулы Ia растворяют и/или нагревают в инертном растворителе, таком как например толуол, с одновременным удалением воды или же без удаления воды с получением соединения формулы I, где R^1, R^2, R^3 и R^4 имеют вышеуказанное значение. Данную реакцию предпочтительно осуществляют путем растворения и/нагрева соединения формулы Ia в толуоле при кипячении с азеотропным удалением воды.

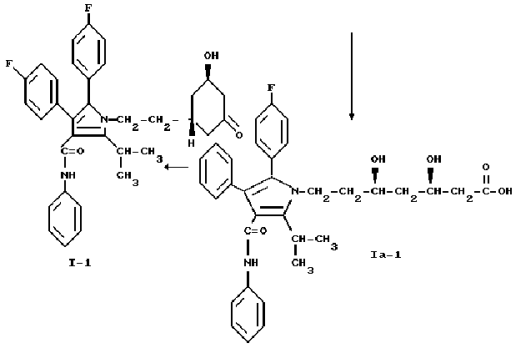
Второй объект настоящего изобретения, то есть новый экономичный способ получения ингибитора редуктазы 3-окси-3-метилглютарил-коэнзима А формулы I-1, иллюстрируется следующей реакционной схемой (II).











Ссылаясь на вышеприведенную реакционную схему (II) даются следующие пояснения. Соединение формулы V подвергают взаимодействию с соединением формулы IVa по методу, применяемому для получения соединения формулы III из соединений формул V и IV. При этом получают соединения формулы IIIa, где

RU 2138497 C1

RU 2138497 C1

R^8, R^9, R^{11} и R^{12} имеют вышеуказанное значение.

Соединение формулы IIIa превращают до соединения формулы IIa, где R^8 и R^9 имеют вышеуказанное значение, с помощью метода, используемого для получения соединения формулы II из соединения формулы III.

Соединение формулы IIa превращают до соединения формулы Ib-1, где Ma имеет вышеуказанное значение, с помощью метода, применяемого для получения соединения формулы Ib из соединения формулы II.

Соединение формулы Ib-1 превращают до соединения формулы Ia-1 с помощью метода, применяемого для получения соединения формулы Ia из соединения формулы Ib.

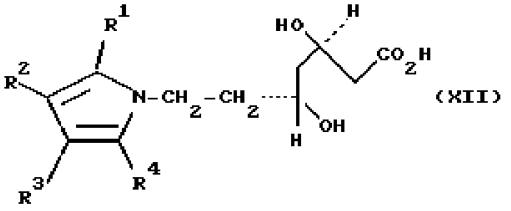
Соединения формулы Ia-1 превращают до соединения формулы I-1 с помощью метода, применяемого для получения соединения формулы I из соединения формулы Ia.

Оптически активные 3(R)-центры в соединениях формулы XI обуславливают оптически активный центр или оптически активные центры в соединениях формул IX, VIII, VI, V, III, IIIa, II, IIa, Ib, Ib-1, Ia, Ia-1, I и I-1.

Соединения формул XI, VII, IV и IVa либо известны, либо могут получаться известными методами.

Имеющие две гидроксильные группы кислоты формул Ia и Ia-1 можно получать путем стандартного гидролиза, например гидроксидом натрия, лактона формулы I или I-1 в среде метанола или в среде смеси тетрагидрофурана и воды.

В случае наличия имеющих две гидроксильные группы кислот, соответствующих формуле XII



(XII)

где R^1, R^2, R^3 и R^4 имеют вышеуказанное значение, предлагаемые соединения могут образовать соли с фармацевтически приемлемыми катионами мметалла и амина, получаемые в результате взаимодействия с органическим или неорганическим основанием.

Под термином "фармацевтически приемлемая соль металла" понимаются соли, образуемые с натриевым, калиевым, кальциевым, магниевым, алюминиевым, цинковым ионами и ионом железа. Под термином "фармацевтически приемлемая соль амина" понимаются соли с аммиаком или органическим азотным основанием, которое является достаточно сильным для образования соли с карбоновыми кислотами. Пригодный для образования фармацевтически приемлемых нетоксичных аддитивных солей предлагаемых соединений с основаниями известны специалисту в данной области.

Свободную форму кислоты с двумя гидроксильными группами можно выделять из соли предлагаемых соединений путем обработки разбавленным водным раствором кислоты, такой как например соляная кислота.

Замкнутую лактоновую форму предлагаемых соединений можно получать путем растворения свободной кислоты с двумя гидроксильными группами в инертном растворителе, таком как например толуол, бензол, этилацетат, при температуре между примерно 0°C и точкой кипения применяемого растворителя. При этом образующуюся воду можно одновременно удалять. При необходимости можно также проводить катализ с помощью сильной кислоты, такой как например концентрированная соляная кислота.

Аддитивные соли предлагаемых соединений с основанием могут отличаться от их свободной кислотной формы по некоторым физическим характеристикам, таким как например растворимость и точка плавления. Но для целей настоящего изобретения они являются эквивалентными форме свободной кислоты.

Предлагаемые соединения могут иметься в сольватированной или несольватированной форме, которая также является эквивалентной другим формам предлагаемых соединений по их назначению.

Соединения структурных формул I и I-1 имеют два центра асимметричного углерода, то есть один центр находится в положении 4-гидроксильной группы пиран-2-онового кольца, а другой центр - в положении 6 пиран-2-онового кольца, в котором связана алкилпирроловая группа. Эта асимметричность обуславливает 4 возможных изомера, два из которых представляют собой 4R,6S- и 4S, 6R-изомеры, а остальные - 4R,6R и 4S,6S-изомеры. Предпочтительным изомером соединений формул I и I-1 является 4R,6R-изомер.

Как уже указывалось выше, соединения формулы II и III могут представлять собой предначало фармацевтической композиции с гиполипидемической и гипохолестеринемической активностью, которая может представлять собой любой стандартный твердый или жидкий препарат, предназначенный для оральной дачи.

Твердыми препаратами являются, например порошки, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, диспергируемые гранулы. В качестве твердого носителя можно применять одно или несколько веществ, которые могут также выполнять функции разбавителя, вкусового вещества, растворителя, связывающего, консерванта, дезинтегрирующего таблетки вещества, вещества для заключения активного начала. В случае порошка носитель представляет собой тонкоизмельченное вещество, имеющееся в виде смеси с тонкоизмельченным активным началом. Для приготовления таблеток активное начало смешивают с подходящим носителем в пригодных соотношениях с тем, чтобы получить таблетки желаемых размеров и конфигураций.

Порошки и таблетки предпочтительно содержат 5-70% активного начала. Подходящими носителями являются, например карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатина, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, низкоплавкий воск, масла какао и т. п. вещества. Под термином "препарат" понимаются также капсулы с размещенным в них активным началом, отдельно или в виде

RU 2138497 C1

RU 2138497 C1

смеси с носителями, при этом материал, из которого выполнены капсулы, представляет собой носитель активного начала. Кроме того, под термином "препарат" также понимаются крахмальные капсулы и лепешки. Все эти препараты также годятся для оральной дачи.

В качестве жидких препаратов можно назвать растворы, суспензии и эмульсии, например водные растворы или растворы воды и пропиленгликоля.

Пригодные для оральной аппликации водные растворы можно получать путем растворения активного начала в воде и добавления подходящих целевых добавок, таких как например красители, вкусовые вещества, стабилизаторы, загустители.

Пригодные для оральной аппликации водные суспензии можно получать путем диспергирования тонкоизмельченного активного начала в воде в присутствии вязкого вещества, такого как например естественная или синтетическая камедь, смолы, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлоза натрия и другие широко известные суспендирующие агенты.

Термином "твердые препараты" охватываются и препараты, которые предназначены для переведения в жидкость непосредственно перед оральной аппликацией. Такие жидкости представляют собой суспензии и эмульсии. Кроме активного начала эти препараты также могут содержать красители, вкусовые вещества, стабилизаторы, буферы, естественные или синтетические подслащивающие вещества, диспергаторы, загустители, способствующиее солюбилизации агенты и т.п. вещества.

Фармацевтическая композиция обычно выпускается в виде препарата, включающего отдельные дозировочные единицы, каждая из которых имеет подходящее содержание активного начала. Отдельные дозировочные единицы, такие как например таблетки, капсулы, порошки в оболочках или ампулах, могут быть также заключены в упаковки, которые могут включать несколько отдельных доз.

Количество активного начала в отдельной дозировочной единице может колебаться в широких пределах и составлять, например, 2,5 мг - 2000 мг, предпочтительно 5 - 600 мг. Кроме того, препарат может также содержать еще другие совместимые терапевтические агенты.

При применении в качестве гиполипидемического или гипохолестеринемического агента предлагаемые соединения сначала дают в дозах примерно 0,01 - 8 мг/кг в сутки. Предпочтительная дневная доза активного начала составляет примерно 0,01 - 10 мг/кг. Однако от указанных доз можно отклоняться как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения в зависимости от возраста и общего состояния пациента, серьезности заболеваний, аппликируемого соединения и т. п. обстоятельств. Специалист в данной области может определять подходящую дозировку в каждом конкретном случае. Обычно поступают так, что в начале лечения дают маленькие дозы предлагаемых соединений, которые меньше оптимальной дозы. Затем дозу постепенно повышают до достижения оптимального терапевтического эффекта. При необходимости общая дневная доза может разделяться и порциями даваться в течение дня.

Нижеследующие примеры иллюстрируют предпочтительный способ получения предлагаемых соединений.

Пример 1.

Полукальциевая соль [R-(R *,R*)]-2-(4-фторфенил)-β,δ-дигидрокси-5-(1-метилэтилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-1Н-пиррол-1- гептановой кислоты.

Стадия 1: Получение (R)-6-циано-5-окси-3-оксо-N,N-дифенилгексанамида.

К размешиваемому раствору 211 г (1,0 моль) N,N-дифенилацетамида в 1,0 л тетрагидрофурана, имеющему температуру -10°С, медленно добавляют раствор 0,5 л 2 М диизопропиламида лития в смеси тетрагидрофурана и гептана. При этом температуру поддерживают между -10°С и -5 °С. Получаемую реакционную смесь перемешивают при температуре 0 - 20°С в течение 30 минут, после чего добавляют 40 г (0,25 моль) сложного этилового эфира (R)-4-циано-3-оксимасляной кислоты в виде раствора в 200 мл тетрагидрофурана. Получаемую реакционную смесь перемешивают при температуре от -5°С до -20°С в течение 20 минут, после чего ее подают в 1 л водного раствора 2,2н. соляной кислоты. Водный слой экстрагируют 500 мл этилацетата, водный слой отделяют и повторно экстрагируют 100 мл этилацетата, экстракты объединяют и сгущают в вакууме. Получают сырой (R)-6-циано-5-окси-3-оксо-N,N-дифенилгексанамид, который не выделяют из реакционной смеси. Небольшое количество данного амида очищают путем колоночной хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси гексана и этилацетата в соотношении 60:40. Получаемый очищенный амид имеет следующую характеристику:

^{1}Н-ЯМР (ацетон-d_6) δ: 2,02 (м, 2Н), 2,73 (м, 2Н), 4,1 (м, 2Н), 4,52 (м, 1Н), 4,74 (с, 1Н), 7,2 - 7,4 (м, 10Н).

Молярный вес: 322.

Масс-спектр (в результате газовой хроматографии), м/е: 322, 169, 154, 141, 128, 115, 77, 65, 51, 39, 32.

Стадия 2: Получение [R-(R *, R *)]-6-циано-3,5-дигидрокси-N,N-дифенилгексанамида.

Примерно 0,2 моль сырого (R)-6-циано-5-окси-3-оксо-N,N-дифенилгексанамида растворяют в 200 мл тетрагидрофурана и 100 мл метанола в атмосфере азота. Получаемый раствор охлаждают до температуры -20°С и добавляют 105 мл 50%-го раствора метоксидиэтилборана в тетрагидрофуране. Реакционную смесь охлаждают до температуры -78°С и в течение 30 минут добавляют 24 г (0,63 моль) борана натрия. Получаемую реакционную смесь держат при температуре -78°С в течение 5 часов, после чего ей дают нагреваться до комнатной температуры, при которой ее оставляют стоять в течение 10 часов в атмосфере азота. К получаемой реакционной смеси добавляют 40 мл уксусной кислоты и сгущают путем вакуумной перегонки. Получаемое при этом масло растворяют в 400 мл метанола,

RU 2138497 C1

RU 2138497 C1

сгущают путем вакуумной перегонки, повторно растворяют в 300 мл метанола и повторно сгущают путем вакуумной перегонки. Получаемое при этом желтое масло подают в 300 мл этилацетата и промывают 500 мл деионизированной воды. Раствор этилацетата сгущают путем вакуумной перегонки с получением [R-(R *,R*)] -6-циано-3,5-дигидрокси-N, N-дифенилгексанамида в качестве масла, которое без дальнейшей очистки применяют на следующей стадии. Небольшое количество этого масла подвергают очистке путем колоночной хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента гексана и этилацетата в соотношении 60:40. При этом получают продукт следующей характеристики:

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,6 (м, 2Н), 2,4 (м, 2Н), 2,5 (м, 2Н), 4,1 (м, 1Н), 4,2 (м, 1Н), 4,4 (с, 1Н), 4,8 (с, 1Н), 7,1 ---> 7,5 (м, 10 Н).

Молярный вес: 324.

Масс-спектр (в результате газовой хроматографии), м/е: 324, 307, 284, 266, 240, 212, 186, 170, 158, 130, 112.

Стадия 3: Получение (4R-цис)-6-(цианометил)-2,2-диметил-N,N-дифенил-1,3-диоксан-4-ацетамида.

Примерно 0,18 моль сырого (R)-6-циано-5-окси-3-оксо-N,N-дифенилгексанамида растворяют в 160 мл (1,5 моль) 2,2-диметоксипропана и 300 мл ацетона, после чего добавляют 0,5 мл метансульфокислоты и получаемый раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию прекращают путем добавления 800 мл водного раствора бикарбоната натрия и 500 мл этилацетата. Получаемый этилацетатный раствор сгущают путем вакуумной перегонки. При этом получают 20,5 г (4R-цис)-6-(цианометил)-2,2-диметил-N,N-дифенил-1,3-диоксан-4-ацетамида в качестве беловатого кристаллического твердого вещества с т.пл. 98 - 100°С.

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,37 (с, 3Н), 1,46 (с, 3Н), 1,82 (д, 1Н, J=13 Гц), 2,33 (дд, 1Н, J=16 Гц, 6Н), 2,48 (д, 1Н, J=6 Гц), 2,60 (дд, 1Н, J=16 Гц, 6 Н), 4,0-4,2 (м, 2Н), 4,4-4,6 (м, 2Н), 7,0-7,5 (м, 10Н).

Молярный вес: 364.

Масс-спектр (в результате газовой хроматографии), м/е: 364, 349, 307, 289, 196, 169, 154, 138, 93, 77, 59, 43.

Стадия 4: Получение (4R-цис)-6-(2-аминоэтил)-2,2-диметил-N,N-дифенил-1,3-диоксан-4-ацетамида.

Раствор 10,0 г (0,027 моль) (4R-цис)-6-(цианометил)-2,2-диметил-N,N-дифенил-1,3-диоксан-4-ацетамида в 150 мл метанола, содержащего 2,25 г безводного аммиака, подвергают взаимодействию с газообразным водородом при температуре 30 °С в присутствии суспензии 3,8 г никеля Ренея марки А-7000. После окончания поглощения водорода (через 3 часа) реакционную смесь охлаждают до температуры 20°С, атмосферу заменяют на азот, суспензию фильтруют на силикагеле марки целите и сгущают под пониженным давлением. При этом получают 0,5 г (4R-цис)-6-(2-аминоэтил)-2,2-диметил-N,N-дифенил-1,3-диоксан-4- ацетамида в качестве масла.

^{1}Н-ЯМР (DMCO) δ: 1,23 (с, 3Н), 1,37 (с, 3Н), 2,29 (м, 1Н), 2,33 (м, 1Н), 2,36 (м, 2Н), 2,49 (м, 2Н), 2,50 (м, 2Н), 3,01 (м, 2Н), 3,22 (с, 2Н), 7,37 (с, 10Н).

Стадия 5: Получение (4R-цис)-1-[2-[6-[2-(дифениламино)-2-оксоэтил]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4-ил] этил]-5-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-N,4-дифенил-1Н-пиррол-3-карбоксамида.

В трехгорлую колбу емкостью 500 мл подают в атмосфере азота 13,6 г (0,032 моль) 4-фтор-α-(2-метил-1-оксопропил)-γ-оксо-N, β-дифенилбензолбутанамида, 10,0 г (0,027 моль) (4R-цис)-6-(2-аминоэтил)-2,2-диметил-N, N-дифенил-1,3-диоксан-4-ацетамида 100 мл гептана, 3 г триметилуксусной кислоты, 50 мл тетрагидрофурана и 60 мл толуола. Получаемую смесь нагревают с обратным холодильником в течение 48 часов, охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 300 мл толуола. Получаемый раствор последовательно промывают 150 мл 0,5н. водного раствора гидроокиси натрия и 250 мл 0,5н. водной соляной кислоты, после чего сгущают путем вакуумной перегонки. Получаемый в виде пены продукт, то есть (4R-цис)-1-[2-[6-[2-(дифениламино)-2-оксоэтил] -2,2-диметил-1,3 -диоксан-4-ил] этил]-5-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-N,4-дифенил-1Н-пиррол -3-карбоксамида, без дальнейшей очистки применяют на следующей стадии.

ИК-спектр (KBr): 3450, 2860, 1650, 1620 см -1.

^{1}Н-ЯМР (DMCO) δ: 1,27 (с, 3Н), 1,31 (с, 3Н), 1,34 (с, 3Н), 1,72 (с, 3Н), 2,05 (м, 1Н), 2,47 (м, 1Н), 3,25 (м, 2Н), 3,27 (м, 2Н), 3,29 (м, 2Н), 3,32 (с, 1Н), 3,32 (с, 1Н), 7,0 - 7,4 (м, 24Н).

Стадия 6: Получение [R-(R *, R*)] -5-(4-фторфенил)-β,δ -дигидрокси-2-(1-метил-этил) -N,N,4-трифенил-3-[(фениламино)карбонил]-1Н-пиррол-1-гептанамида.

(4R-цис)-1-[2-[6-[2-(дифениламино)-2-оксоэтил] -2,2-диметил-1,3-диоксан-4- ил] этил]-5-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-N,4-дифенил-1Н-пиррол- 3-карбоксамид растворяют в 300 мл метанола, после чего добавляют 100 мл 1,0н. соляной кислоты и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. Получаемое при этом кристаллическое твердое вещество, то есть [R-(R*, R*)] -5-(4-фторфенил)- β,γ-гидрокси-2-(1-метилэтил) -N,N,4-трифенил-3-[(фениламино)карбонил] -1Н- пиррол-1-гептанамид, отделяют путем фильтрации.

Точка плавления: 228,5 - 232,9 °С.

ИК-спектр (KBr): 3400 (шир.), 2550, 1640 см -1.

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,50 (м, 1Н), 1,54 (м, 1Н), 1,8-1,95 (с, 6Н), 2,0- 2,17 (м, 8Н), 3,70 (с, 1Н), 7,1-7,4 (м, 24Н), 11,16 (с, 2Н).

Стадия 7: Получение натриевой соли [R-(R *,R*)]-2- (4-фторфенил) -β,γ-дигидрокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-(фениламино)карбонил]-1Н-пиррол-1- гептановой кислоты.

В трехгорлую колбу емкостью 500 мл подают в атмосфере азота 4,0 г [R-(R*, R*)] -5-(4-фторфенил) -β,γ-дигидрокси-2-(1-метилэтил)-N,N,4-трифенил-3

RU 2138497 C1

RU 2138497 C1

-[(фениламино)карбонил] -1Н-пиррол-1-гептанамида, 30 мл метанола и 60 мл 2,0н. водной гидроокиси натрия. Получаемую реакционную смесь нагревают до температуры 70°С в течение 4 часов и затем охлаждают до комнатной температуры. Получаемое при этом белое твердое вещество фильтруют и удаляют. Получаемый фильтрат промывают трет-бутилметиловым эфиром, водный слой подкисляют до pH 2 путем добавления 2н. водной соляной кислоты и экстрагируют трет-бутилметиловым эфиром. Органический слой отделяют, последовательно смешивают с 200 мл воды и 20 мл метанола, после чего значение pH доводят до 12 путем добавления 2,0н. водной гидроокиси натрия. Водный слой последовательно промывают 50 мл трет-бутилметилового эфира и 100 мл воды. Водный слой содержит натриевую соль [R-(R*, R*)]-2-(4- фторфенил) -β,γ-дигидрокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-1Н-пиррол-1- гептановой кислоты.

Стадия 8: Получение полукальциевой соли [R-(R*,R*)]-2- (4-фторфенил) -β,γ-дигидрокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино) карбонил]-1Н-пиррол-1-гептановой кислоты.

В стакане емкостью 200 мл 1,2 г (7 ммоль) ацетата кальция растворяют в 20 мл воды. Получаемый раствор ацетата кальция добавляют к раствору натриевой соли [R-(R*, R*)]-2-(4-фторфенил) -β,γ-дигидрокси-5-(1-метилэтил) -3-фенил-4-[(фениламино)карбонил] -1Н-пиррол-1-гептановой кислоты и получаемую при этом реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Получаемый раствор охлаждают до температуры 10°С в течение примерно 3 часов, после чего получаемое белое твердое вещество собирают путем фильтрации и промывают холодной водой. Получаемую при этом полукальциевую соль [R-(R*, R*)] -2-(4-фторфенил) -β,γ-дигидрокси-5-(1-метилэтил) -3-фенил-4-[(фениламино)карбонил] -1Н-пиррол-1-гептановой кислоты подтверждается данными по времени удержания, полученными высокопроизводительной жидкостной хроматографией. Ее условия:

Колонка: Ультрамекс Ц18, адсорбент величиной частиц: 5 мк (250 х 4,6 мм).

Подвижная фаза: смесь 22% ацетонитрила, 12% тетрагидрофурана, 66% 0,05 М раствора первичного фосфата аммония.

pH = 5 (с помощью гидроокиси аммония) скорость подачи: 1,5 мм/мин.

Детектор: 254 нм.

Время удержания: 44,9 - 45,1.

Пример 2.

Полукальциевая соль [R-(R*,R*)]-2-(4-фторфенил) -β,γ-дигидрокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-1Н-пиррол-1-гептановой кислоты.

Получение (4R-цис)-6-(2-аминоэтил)-2,2-диметил-N, N-бис(фенилметал) -1,3-диоксан-4-ацетамида.

К перемешиваемому раствору N,N-бис(фенилметил)ацетамида с температурой -10°С (получаемому путем кипячения N,N-бис(фенилметил)амина и ацетилхлорида в 120 г (0,5 моль) толуола и 0,5 л тетрагидрофурана в течение 2 часов) медленно добавляют 0,25 л 2 М раствора диизопропиламида лития в смеси тетрагидрофурана и гептана при поддержании температуры в пределах между -30°С и -45°С, после чего реакционную смесь перемешивают при температуре от -20 до -30 °С в течение 30 минут. К получаемой смеси добавляют раствор 20 г (0,125 моль) сложного этилового эфира (R)-4-циано-3-оксимасляной кислоты в 200 мл тетрагидрофурана, получаемую реакционную смесь перемешивают при температуре от -35 до -20°С в течение 30 минут и затем подают в 0,5 л 2,2н. водной соляной кислоты. Водный слой экстрагируют 300 мл этилацетата, водный слой отделяют и повторно экстрагируют 100 мл этилацетата, получаемые экстракты объединяют и сгущают в вакууме. Получают примерно 0,1 моль (R)-6-циано-5-окси-3-оксо-N,N-бис(фенилметил)-гексанамида в качестве масла, которое растворяют в 200 мл тетрагидрофурана и 100 мл метанола в атмосфере азота. Получаемый при этом раствор охлаждают до температуры -20°С и добавляют 50 мл 50%-го раствора метоксидиэтилборана в тетрагидрофуране. Реакционную смесь охлаждают до температуры -78°С, добавляют 12 г (0,32 моль) борана натрия в течение 30 минут, реакционную смесь поддерживают при температуре -78°С в течение 5 часов, после чего ей дают нагреваться до комнатной температуры и оставляют стоять в течение 10 часов в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляют 20 мл уксусной кислоты, сгущают путем вакуумной перегонки, получаемый масляный остаток растворяют в 300 мл метанола, сгущают путем вакуумной перегонки, повторно растворяют в 300 мл метанола и повторно сгущают путем вакуумной перегонки. Получаемое при этом желтое масло подают в 300 мл этилацетата и промывают 300 мл деионизированной воды. В результате сгущения вакуумной перегонкой этилацетатного раствора получают сырой [R-(R*,R*)]-6-циано-3,5-диокси-N,N-бис(фенилметил)гексанамид в качестве масла, которое без дальнейшей очистки применяют на следующей стадии.

Молярный вес: 352.

Масс-спектр (в результате газовой хроматографии), м/е: 352, 297, 179, 120, 106, 91, 77, 65, 51, 39.

Примерно 0,09 моль сырого масла растворяют в 100 мл (1,0 моль) 2,2-диметоксипропана и 200 мл ацетона. К получаемому при этом раствору добавляют 0,4 мл метансульфокислоты, раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего добавляют 500 мл водного бикарбоната натрия и 300 мл этилацетата. В результате вакуумной перегонки этилацетатного раствора получают 32,1 г (4R-цис)-6-(цианометил)-2,2-диметил-N,N-бис(фенилметил)-1,3-диоксан-4- ацетамида в качестве масла.

Молярный вес: 392.

RU 2138497 C1

RU 2138497 C1

Масс-спектр (в результате газовой хроматографии), м/е: 392, 239, 196, 148, 106, 91, 79, 65, 43, 32.

Раствор 10,0 г (0,025 моль) (4R-цис)-6-(цианометил)-2,2-диметил-N,N-бис(фенилметил)-1,3-диоксан-4- ацетамида в 150 мл метанола, содержащий 2,25 г безводного аммиака, подвергают взаимодействию с газообразным водородом при температуре 30 °С в присутствии 3,7 г суспензии никеля Ренея марки А-7000. Через 3 часа при размешивании закончено поглощение водорода, после чего реакционную смесь охлаждают до температуры 20°С, атмосферу заменяют на азот, суспензию фильтруют на силикагеле марки целит и сгущают под пониженным давлением. Получают 9,4 г (4R-цис)-6-(2-аминоэтил)-2,2-диметил-N, N, -бис(фенилметил)- 1,3-диоксан-4-ацетамида в качестве масла.

^{1}Н-ЯМР (DMCO) δ: 1,26 (с, 3Н), 1,41 (с, 3Н), 2,12 (м, 1Н) 2,5 (м, 1Н), 3,11 (м, 2Н), 3,23 (м, 2Н), 3,35 (м, 2Н), 4,44 (м, 2Н), 4,48 (м, 2Н), 4,52 (м, 4Н), 7,3-7,5 (с, 10Н).

(4R-цис)-6-(2-аминоэтил)-2,2-диметил-N, N-бис(фенилметил)-1,3- диоксан-4-ацетамид превращают аналогично примеру 1 до [R-(R *,R*)]-5-(4-фторфенил)-β, γ- диокси-2-(1-метилэтил)-4-фенил-3-[(фениламино)карбонил]-N,N-бис(фенилметил)-1Н-пиррол-1-гептанамида, который далее превращается до полукальциевой соли [R-(R *, R*)]
-2-(4-фторфенил)- β,γ-диокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил
-4-[(фениламино)-карбонил]-1Н-пиррол-1-гептановой кислоты.

Пример 3.

Полукальциевая соль [R-(R *, R*)] -2-(4-фторфенил)-β,γ-диокси-5-(1-метил-этил) -3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-1Н-пирро л- 1-гептановой кислоты.

Получение (4R-цис)-6(2-аминоэтил)-N,N-диэтил-2,2-димет ил-1,3- диоксан-4-ацетамида.

К имеющему температуру -10°С перемешиваемому раствору 28,75 г (0,25 моль) N, N-диэтилацетамида (получаемого путем кипячения N,N-диэтиламина и ацетилхлорида в среде толуола в течение 2 часов) в 0,25 л тетрагидрофурана медленно добавляют 0,125 л 2 М раствора диизопропиламида лития в смеси тетрагидрофурана и гептана при одновременном поддержании температуры в пределах между -10°С и -5°С, после чего реакционную смесь перемешивают при температуре -20°С до 0°С в течение 20 минут. К получаемой при этом реакционной смеси добавляют 10 г (0,06 моль) раствора сложного этилового эфира (R)-4-циано-3-оксимасляной кислоты в 200 мл тетрагидрофурана, получаемую реакционную смесь перемешивают при температуре от -5 до -20°С в течение 30 минут и затем подают в 0,25 л раствора 2,2н. водной соляной кислоты. Водный слой экстрагируют 300 мл этилацетата, водный слой отделяют и повторно экстрагируют 500 мл этилацетата, получаемые экстракты объединяют и сгущают в вакууме. Получают сырой (R)-6-циано-N,N-диэтил-5-окси-3-оксогексанамид в качестве масла.

Молярный вес: 226.

Масс-спектр (в результате газовой хроматографии), м/е: 226, 157, 140, 114, 72, 58, 32.

Примерно 0,05 моль вышеуказанного масла растворяют в 200 мл тетрагидрофурана и 100 мл метанола в атмосфере азота. Получаемый раствор охлаждают до температуры -20°С, добавляют 30 мл 50%-го раствора метоксидиэтилборана в тетрагидрофуране, реакционную смесь охлаждают до температуры -78°С и добавляют 6 г (0,15 моль) борана натрия в течение 30 минут. Реакционную смесь поддерживают при температуре -78°С в течение 5 часов, после чего ей дают нагреваться до комнатной температуры и ее оставляют стоять в течение 10 часов в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляют 10 мл уксусной кислоты и сгущают в вакууме.

Получаемый при этом масляный остаток разбавляют 200 мл метанола, сгущают путем вакуумной перегонки, повторно растворяют в 250 мл метанола и повторно сгущают путем вакуумной перегонки. Получаемое при этом масло подают в 300 мл этилацетата и промывают 300 мл деионизированной воды. В результате вакуумного сгущения этилацетатного раствора получают [R-(R *,R*)]-6-циано-N,N-диэтил-4,5-дигидроксигексанамид в качестве масла, которое без дальнейшей очистки применяют на следующей стадии.

Молярный вес: 228.

Масс-спектр (в результате газовой хроматографии), м/е: 228, 168, 100, 72, 43.

Примерно 0,05 моль вышеуказанного масла растворяют в 50 мл (0,5 моль) 2,2-диметоксипропана и 100 мл ацетона, после чего добавляют 0,3 мл метансульфокислоты и получаемый раствор размешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию прекращают путем добавления 300 мл водного бикарбоната натрия и 300 мл этилацетата. Этилацетатный слой сгущают в вакууме с получением 12,4 г (4R-цис)-6-(цианометил)-N, N-диэтил-2,2-диметил-1,3-диоксан-4-ацетмамида в качестве масла.

Молярный вес: 268.

Масс-спектр (в результате газовой хроматографии), м/е: 268, 253, 210, 170, 100, 72, 43.

Раствор 10 г (0,037 моль) (4R-цис)-6-(цианометил)-N,N-диэтил-2,2-диметил-1,3-диоксан-4-ацетамида в 220 мл метанола, содержащий 3,25 г безводного аммиака, подвергают взаимодействию с газообразным водородом при встряхивании при температуре 30°С в присутствии 4,2 г суспензии никеля Ренея марки А-7000. Через три часа закончено поглощение водорода и реакционную смесь охлаждают до температуры 20°С, атмосферу заменяют на азот, суспензию фильтруют на силикагеле марки целите и сгущают под пониженным давлением. Получают 9,2 г (4R-цис-)-6-(2-аминоэтил)-N,N-диэтил-2,2-диметил-1,3-диоксан- 4-ацетамида в качестве масла.

(4R-цис)-6-(2-аминоэтил)-N, N-диэтил-2,2-диметил-1,3-диоксан-4-ацетамид превращают аналогично примеру 1

RU 2138497 C1

RU 2138497 C1

до [R-(R*,R*)] -N,N-диэтил-5-(4-фторфенил) - β,δ-диокси-2-(1-метилэтил)-4-фенил-3-[(фенилами но)карбонил] - 1Н-пиррол-1-гептанамида, который далее превращают до полукальциевой соли [R-(R*,R*)] -2-(4-фторфенил)-β,γ-диокси -5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино) карбонил]-1Н-пиррол-1-гептановой кислоты.

Пример 4.

Полукальциевая соль [R-(R *,R*)]-2-(4-фторфенил) -β,γ- диокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-(фениламино)карбон ил)-1Н-пиррол-1- гептановой кислоты.

Получение (4R-цис)-6-(2-аминоэтил)-N-бутил-N, 2,2-триметил-1,3- диоксан-4-ацетамида.

К имеющему температуру -10°С, перемешиваемому раствору 65 г (0,5 моль) N,N-н-бутилметилацетамида (получаемому путем кипячения N,N-н-бутилметиламина и ацетилхлорида в среде толуола в течение двух часов) в 0,5 л тетрагидрофурана медленно добавляют 0,25 л 2 М раствора диизопропиламида лития в смеси тетрагидрофурана и гептана при поддержании температуры в пределах между -40°С и -50°С, после чего реакционную смесь перемешивают при температуре от -20°С до -30°С в течение 30 минут и добавляют раствор 20 г (0,125 моль) сложного этилового эфира (R)-4-циано-3-оксимасляной кислоты в 200 мл тетрагидрофурана. Получаемую при этом реакционную смесь перемешивают при температуре от -25 до -20°С в течение 30 минут и подают в 0,5 л 2,2н. водного раствора соляной кислоты. Получаемый водный слой экстрагируют 300 мл этилацетата) водный слой отделяют и повторно экстрагируют 100 мл этилацетата, экстракты объединяют и сгущают в вакууме. При этом получают сырой (R)-N-бутил-6-циано-5-окси-N-метил-3-оксогексан амид в качестве масла. Примерно 0,1 моль этого масла растворяют в 200 мл тетрагидрофурана и 100 мл метанола в атмосфере азота. Получаемый раствор охлаждают до температуры -20°С и добавляют 50 мл 50%-го раствора метоксидиэтилборана в тетрагидрофуране. Получаемую реакционную смесь охлаждают до температуры -78°С и добавляют 12 г (0,32 моль) борана натрия в течение 30 минут. Реакционную смесь поддерживают при температуре -78°С в течение 5 часов, после чего сначала ей дают нагреваться до комнатной температуры и затем ее оставляют стоять в атмосфере азота в течение 10 часов. Реакцию прекращают путем добавления 20 мл уксусной кислоты, после чего сгущают в вакууме, получаемый остаток растворяют в 300 мл метанола, сгущают путем вакуумной перегонки, повторно растворяют в 300 мл метанола и повторно сгущают в вакууме. Получаемое при этом желтое масло подают в 300 мл этилацетата и промывают 300 мл деионизированной воды. Этилацетатный раствор сгущают путем вакуумной перегонки с получением сырого [R-(R *,R*)]-N-бутил-6-циано-3,5-диокси-N-метилгексанамида в качестве масла, которое в количестве примерно 0,1 моль растворяют в 100 мл (1,0 моль) 2,2-диметоксипропана и 200 мл ацетона, после чего добавляют 0,5 мл метансульфокислоты и получаемый при этом раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию прекращают путем добавления 400 мл водного бикарбоната натрия и 300 мл этилацетата. Этилацетатный раствор сгущают путем вакуумной перегонки с получением 26,5 г (4R-цис)-N-бутил-6-(цианометил)-N,2,2-триметил-1,3-диоксан-4-ацетамида в качестве масла.

Молярный вес: 282.

Масс-спектр (в результате газовой хроматографии), м/е: 282, 267, 207, 184, 154, 114, 87, 57, 44.

Раствор 10,0 г (0,035 моль) получаемого на предыдущей стадии нитрила в 183 мл метанола, содержащий 2,75 г безводного аммиака, подвергают взаимодействию с газообразным водородом при встряхивании при температуре 30°С в присутствии 4,2 г суспензии никеля Ренея марки А-7000. Через 3 часа закончено поглощение водорода, реакционную смесь охлаждают до температуры 20°С, атмосферу заменяют на азот, суспензию фильтруют на силикагеле марки целите и сгущают в вакууме. При этом получают 9,25 г (4R-цис)-6-(2-аминоэтил)-N-бутил-N,2,2-триметил-1,3-диоксан-4-ацетамида в качестве масла.

(4R-цис)-6-(2-аминоэтил)-N-бутил-N, 2,2-триметил-1,3- диоксан-4-ацетамид превращают аналогично примеру 1 до [R-(R *,R*)] -N-бутил-5-(4-фторфенил)- β, γ-диокси-N-метил-2-(1-метилэтил)-4-фенил-3-[(фенила мино) карбонил]-Н-пиррол -1-гептанамида, который далее превращают до полукальциевой соли [R-(R*,R*)] -2-(4-фторфенил-β,γ-диокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил] -1Н-пиррол-1-гептановой кислоты.

Пример 5.

Полукальциевая соль [R-(R *,R*)]-2-(4-фторфенил) -β,γ-диокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фенилами но)карбонил]-1Н-пиррол-1-гептановой кислоты.

Получение (4R-цис)-6-(2-аминоэтил)-N-(1,1-диметилэтил)-2,2-диметил-N-(фенилметил)-1,3-диоксан-4-ацета мида.

К имеющему температуру -10°С, перемешиваемому раствору 102,5 г (0,5 моль) N-1,1-диметилэтил-N-фенилметилацетамида (получаемому путем кипячения N-1,1-диметилэтила, N-фенилметиламина и ацетилхлорида в среде толуола в течение 2 часов) в 0,5 л тетрагидрофурана медленно добавляют 0,25 л 2 М раствора диизопропиламида лития в смеси тетрагидрофурана и гептана при поддержании температуры в пределах -40°С и -50°С, после чего реакционную смесь размешивают при температуре от -20 до -30 °С в течение 30 минут. Добавляют раствор 20 г (0,125 моль) сложного этилового эфира (R)-4-циано-3-оксимасляной кислоты в 200 мл тетрагидрофурана, после чего реакционную смесь перемешивают при температуре от -25 до -20°С в течение 30

RU 2138497 C1

RU 2138497 C1

минут и подают в 0,5 л 2,2н. водного раствора соляной кислоты. Водный слой экстрагируют 300 мл этилацетата, водный слой отделяют и повторно экстрагируют 100 мл этилацетата, экстракты объединяют и сгущают в вакууме с получением сырого (R)-6-циано-N-(1,1-диметилэтил)-5-окси-3-оксо-N-(фенилметил) гексанамида в качестве масла. Примерно 0,1 моль этого масла растворяют в 150 мл тетрагидрофурана и 80 мл метанола в атмосфере азота. Получаемый при этом раствор охлаждают до температуры -20°C, после чего добавляют 75 мл 50%-го раствора метоксидиэтилборана в тетрагидрофуране, реакционную смесь охлаждают до температуры -78°C и в течение 30 минут добавляют 12 г (0,32 моль) борана натрия. Реакционную смесь держат при температуре -78°C в течение 5 часов, после чего сначала ей дают нагреваться до комнатной температуры и затем ее оставляют стоять в атмосфере азота в течение 10 часов. Реакцию прекращают путем добавления 20 мл уксусной кислоты и сгущают в вакууме. Получаемое при этом масло растворяют в 300 мл метанола, сгущают путем вакуумной перегонки, повторно растворяют в 200 мл метанола и повторно сгущают в вакууме. Получаемое при этом желтое масло подают в 300 мл этилацетата и промывают 300 мл деионизированной воды. Этилацетатный раствор сгущают путем вакуумной перегонки с получением сырого [R-(R*, R*)]-6-циано-N-(1,1-диметилэтил)-3,5-диокси-N-(фенилметил) гексанамида в качестве масла.

Молярный вес: 318.

Масс-спектр (в результате газовой хроматографии), м/е: 318, 299, 261, 243, 220, 204, 178, 148, 106, 91, 65, 57, 41.

Примерно 0,09 моль получаемого на предыдущей стадии масла растворяют в 100 мл (1,0 моль) 2,2-диметоксипропана и 200 мл ацетона, после чего добавляют 0,5 мл метансульфокислоты и получаемый при этом раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию прекращают путем добавления 400 мл водного бикарбоната натрия и 300 мл этилацетата. Этилацетатный раствор сгущают в вакууме, в результате чего получают 27,6 г (4R-цис)-6-(цианометил)-N-(1,1-диметилэтил)-2,2-диметил-N-(фенилметил)-1,3-диоксан-4- ацетамида в качестве масла. Раствор 5,0 г (0,012 моль) получаемого на предыдущей стадии нитрила в 70 мл метанола, содержащий 1,05 г безводного аммиака, подвергают взаимодействию с газообразным водородом при встряхивании при температуре 30 °C в присутствии 2,5 г суспензии никеля Ренея марки А-7000. Через три часа закончено поглощение водорода, реакционную смесь охлаждают до температуры 20°C, атмосферу заменяют на азот, суспензию фильтруют на силикагеле марки целите и сгущают в вакууме. При этом получают 4,2 г (4R-цис)-6-(2-аминоэтил)-N-(1,1-диметилэтил)-2,2-диметил-N-(фенилметил)-1,3-диоксан-4-ацетамида в качестве масла.

Молярный вес: 358.

Масс-спектр (в результате газовой хроматографии), м/е: 358, 343, 301, 287, 260, 243, 227, 204, 176, 148, 132, 91, 84, 57, 43.

(4R-цис)-6-(2-аминоэтил)-N-(1,1-диметилэтил)-2,2-диметил-N-(фенилметил)-1,3-диоксан-4- ацетамид превращают аналогично примеру 1 до [R-(R*, R*)]-N-(1,1-диметилэтил)-5-(4-фторфенил) -β,γ-диокси-2-(1-метилэтил)-4-фенил-3-[(фениламино)карбонил] -N-(фенилметил)-1H-пиррол-1-гептанамида, который далее превращают до полукальциевой соли [R-(R*,R*)]-2-(4-фторфенил) -β,γ-диокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-1H-пиррол- гептановой кислоты.

Пример 6.

Полукальциевая соль [R-(R*,R*)]-2-(4-фторфенил) -β,γ- диокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[фениламино)карбонил]-1H-пиррол -1-гептановой кислоты.

Получение (4R-цис)-1-[[6-(2-аминоэтил)-2,2-диметил-1,3-диоксан- 4-ил] ацетил]-пиперидина.

К имеющему температуру -10°C, размешиваемому раствору 127 г (1,0 моль) 1-ацетилпиперидина в 1,0 л тетрагидрофурана медленно добавляют 0,5 л 2 М раствора диизопропиламида лития в смеси тетрагидрофурана и гептана при поддержании температуры в пределах между -40°C и -50°C, после чего реакционную смесь перемешивают при температуре от -20 до -30 °C в течение 30 минут, добавляют раствор 40 г (0,25 моль) сложного этилового эфира (R)-4-циано-3-оксимасляной кислоты в 200 мл тетрагидрофурана. Получаемую при этом реакционную смесь перемешивают при температуре от -25 до -20°C в течение 30 минут и подают в 1 л 2,2н. водного раствора соляной кислоты. Водный слой экстрагируют 500 мл этилацетата, водный слой отделяют и экстрагируют 100 мл этилацетата, экстракты объединяют и сгущают в вакууме с получением (R) -ε- окси -α,γ-диоксо-1-пиперидингептаннитрила в качестве масла.

Примерно 0,2 моль получаемого на предыдущей стадии масла растворяют в 200 мл тетрагидрофурана и 100 мл метанола в атмосфере азота. Получаемый при этом раствор охлаждают до температуры -20°C, после чего добавляют 105 мл 50%-го раствора метоксидиэтилборана в тетрагидрофуране, получаемую реакционную смесь охлаждают до температуры -78°C и в течение 30 минут добавляют 24 г (0,63 моль) борана натрия. Реакционную смесь держат при температуре -78°C в течение 5 часов, после чего ей дают нагреваться до комнатной температуры, при которой ее оставляют стоять в течение 10 часов в атмосфере азота. Реакцию прекращают путем добавления 40 мл уксусной кислоты, после чего сгущают в вакууме, получаемое при этом масло растворяют в 400 мл метанола, сгущают путем вакуумной перегонки, повторно растворяют в 300 мл метанола и повторно сгущают путем вакуумной перегонки, в результате чего получают желтое масло, которое подают в 300 мл этилацетата и промывают 500 мл деионизированной воды. Получаемый этилацетатный раствор сгущают

RU 2138497 C1

RU 2138497 C1

в вакууме с получением [R-(R*,R*)]-γ,ε-диокси- α-оксо-1- пиперидингептаннитрила в качестве масла.

Молярный вес: 318.

Масс-спектр (в результате газовой хроматографии), м/е: 318, 299, 261, 243, 220, 204, 178, 148, 106, 91, 65, 57, 41.

Примерно 0,18 моль получаемого на предыдущей стадии масла растворяют в 160 мл (1,5 моль) 2,2-диметоксипропана и 300 мл ацетона, после чего добавляют 0,5 мл метансульфокислоты и получаемый раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию прекращают путем добавления 800 мл водного бикарбоната натрия и 500 мл этилацетата. Этилацетатный раствор сгущают в вакууме с получением 47,5 г (4R-цис)-1-[[6-(цианометил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4-ил]-ацетил]пиперидина в качестве масла.

Молярный вес: 280.

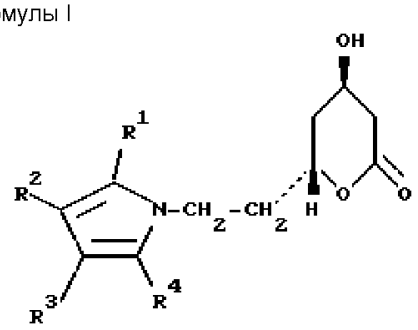
Масс-спектр (в результате газовой хроматографии), м/е: 280, 265, 240, 222, 205, 182, 164, 154, 127, 112, 96, 84, 69, 43, 32.

Раствор 5,0 г (0,017 моль) получаемого на предыдущей стадии нитрила в 100 мл метанола, содержащий 1,5 г безводного аммиака, подвергают взаимодействию с газообразным водородом при встряхивании при температуре 30°С в присутствии 3,8 г суспензии никеля Ренея марки А-7000. Через 3 часа закончено поглощение водорода. Реакционную смесь охлаждают до температуры 20°С, атмосферу заменяют на азот, суспензию фильтруют на силикагеле марки целите и сгущают в вакууме. При этом получают 4,85 г (4R-цис)-1-[[6-(2-аминоэтил)-2,2-диметил-1,3-диоксан -4-ил]ацетил]пиперидина в качестве масла.

(4R-цис)-1-[[6-(2-аминоэтил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4-ил]- ацетил]пиперидин превращают аналогично примеру 1 до [R-(R*,R*)]-1-[3,5-диокси-7-оксо-7-(1-пиперидинил)гептил]-5-(4-фторфенил-2-(1-метилэтил)-N-4-дифенил-1Н-пиррол-3-карбоксамида, который далее превращают до полукальциевой соли [R-(R*, R*)]-2-(4-фторфенил) - β,γ-диокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил -4-[(фениламино)карбонил]-1Н-пиррол-1-гептановой кислоты.

Формула изобретения:

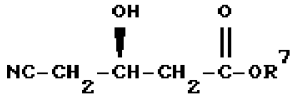
1. Способ получения производных транс-6-[2-(замещенный пиррол-1-ил)алкил]пиран-2-она общей формулы I



где R^1 - фенил, незамещенный или замещенный атомом фтора, хлора или брома;

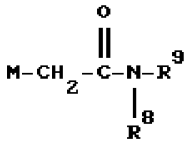
R^2 и R^3 независимы друг от друга и означают атом водорода, алкил с 1-6 атомами углерода, фенил или группу $-CONR^5R^6$, где R^5 и R^6 независимы друг от друга и означают атом водорода, алкил с 1-6 атомами углерода, фенил, незамещенный или замещенный атомом фтора, хлора или брома;

R^4 - алкил с 1-6 атомами углерода, включающий использование сложных эфиров, амидов и соединений металлов и стадию выделения целевого продукта в свободном виде или в виде имеющей две гидроксильные группы кислоты, соответствующей открытому лактоновому кольцу формулы I или ее соли, отличающийся тем, что (а) соединение формулы XI



где R^7 означает алкил с 1-10 атомами углерода,

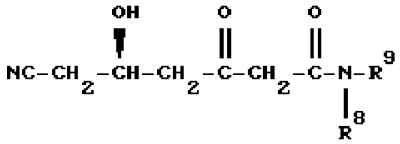
подвергают взаимодействию с соединением формулы X



где R^8 или R^9 независимы друг от друга и означают алкил с 1-10 атомами углерода, бензил или фенил или же R^8 и R^9 вместе образуют группу формулы $-(CH_2)_4-$ или $-(CH_2)_5-$, при этом R^8 и R^9 одновременно не означают метил;

M - цинк, магний, натрий или литий,

в среде растворителя, (б) получаемое на стадии (а) соединение формулы IX



где R^8 и R^9 имеют указанное значение,

подвергают взаимодействию с соединением формулы

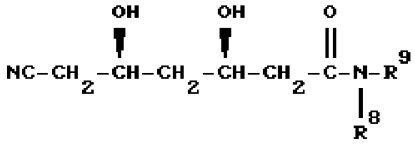
$R^{10}{}_2BOCH_3$,

где R^{10} означает алкил с 1-4 атомами углерода или с соединением формулы

$R^{10}{}_3B$

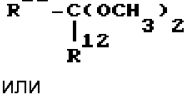
где R^{10} имеет указанное значение,

с последующим взаимодействием с бораном натрия в среде растворителя, (в) получаемое на стадии (б) соединение формулы VIII

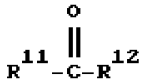


где R^8 и R^9 имеют указанное значение,

подвергают взаимодействию с образующим кеталь реагентом формулы VII или VIIa



или



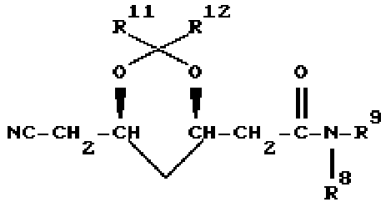
где R^{11} или R^{12} независимы друг от друга

RU 2138497 C1

RU 2138497 C1

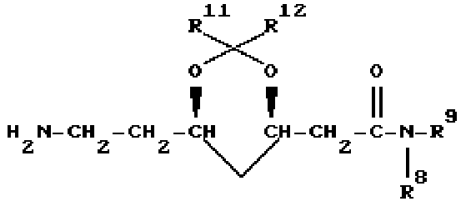
и означают алкил с 1-3 атомами углерода,

в присутствии кислоты, (г) получаемое на стадии (в) соединение формулы VI



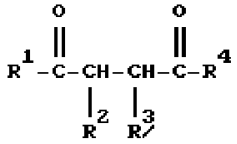
где R^8, R^9, R^{11} и R^{12} имеют указанное значение,

подвергают взаимодействию с водородом в присутствии катализатора и в среде растворителя, (д) получаемое на стадии (г) соединение формулы V



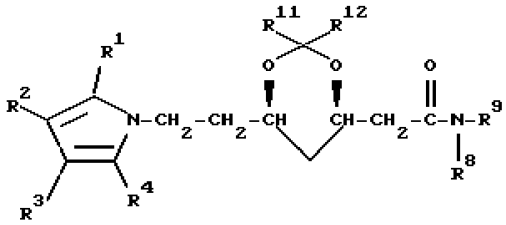
где R^8, R^9, R^{11} и R^{12} имеют указанное значение,

подвергают взаимодействию с соединением формулы IV

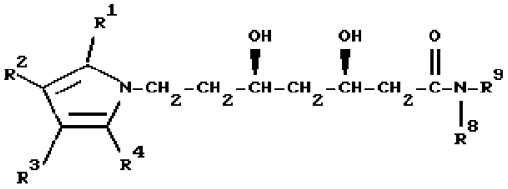


где R^1, R^2, R^3 и R^4 имеют указанное значение,

в среде растворителя, (е) получаемое на стадии (д) соединение общей формулы III



где R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{11} и R^{12} имеют указанное значение, подвергают взаимодействию с кислотой в среде растворителя, (ж) получаемое на стадии (е) соединение формулы II



где R^1, R^2, R^3, R^4, R^8 и R^9 имеют указанное значение,

подвергают гидролизу основанием с последующей нейтрализацией кислотой и растворением и/или нагревом в среде растворителя при одновременном удалении воды с получением соединения формулы I, (з) получаемое соединение формулы I при необходимости превращают до имеющей две гидроксильные группы кислоты, соответствующей открытому лактоновому кольцу структурной формулы I, путем гидролиза, получаемую кислоту с двумя гидроксильными группами при необходимости переводят в соответствующую фармацевтически приемлемую соль известными приемами, получаемую фармацевтически приемлемую соль при необходимости превращают до имеющей две гидроксильные группы кислоты известными приемами, которую при необходимости превращают до соединения формулы I путем растворения и/или нагрева в среде инертного растворителя.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве соединения формулы $R^{10}{}_2BOCH_3$ на стадии (б) используют метоксидиэтилборан.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве образующего кеталь реагента на стадии (в) используют соединение, выбранное из группы, включающей ацетон, 2,2-диметоксипропан, 2-метоксипропен.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве кислоты на стадии (в) используют метансульфокислоту.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве катализатора стадии (г) используют вещество, выбранное из группы, включающей никель Ренея, кобальт Ренея и окись платины.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве кислоты на стадии (е) используют водную соляную кислоту.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве основания на стадии (ж) используют водную гидроокись натрия.

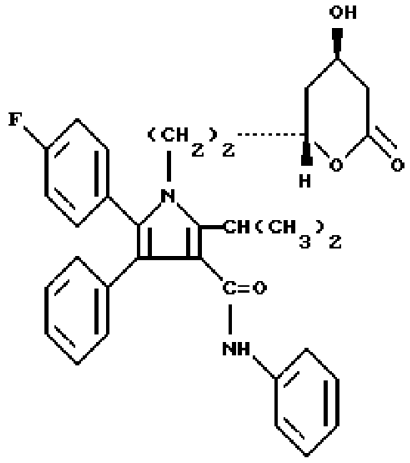
8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве соединения формулы XI используют соединение, выбранное из группы, включающей сложный метиловый эфир (R)-5-циано-3-оксимасляной кислоты, сложный этиловый эфир (R)-5-циано-3-оксимасляной кислоты, сложный бутиловый эфир (R)-5-циано-3-оксимасляной кислоты, сложный аллиловый эфир (R)-5-циано-3-оксимасляной кислоты и сложный бензиловый эфир (R)-5-циано-3-оксимасляной кислоты.

9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве соединения формулы X используют соединение, выбранное из группы, включающей α-литий-N,N-диэтилацетамид, α-литий-N, N-дифенилацетамид, α-литий-N-бутил-N-метилацетамид, α-литий-N,N-дифенилметилацетамид, α-литий-ацетилпиперидин, α-литий-N-метил-N-1,1-диметилэтилацетамид, α-натрий-N, N-дифенилметилацетамид, α-натрий-N, N-дифенилацетамид, α-магний-N,N-дифенилацетамид и α-цинк-N,N-дифенилацетамид.

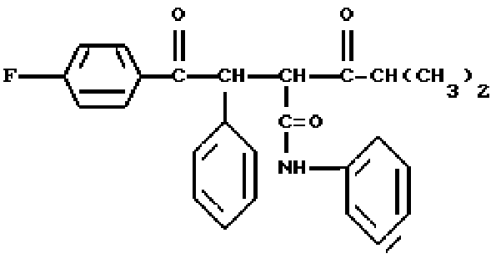
10. Способ получения [5-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-N-4-дифенил-1-[2-(тетрагидро-4-окси-6-оксо-2H-пиран-2-ил)этил-1H-пиррол-3-карбоксамида формулы I-1

RU 2138497 C1

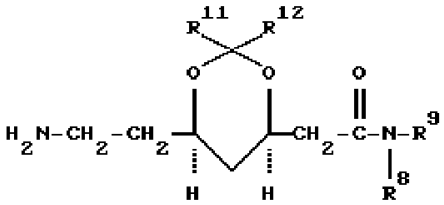
RU 2138497 C1



включающий взаимодействие 4-фтор- α-(2-метил-1-оксопропил)-γ-оксо-N, β-дифенилбензолбутанамида формулы IVa



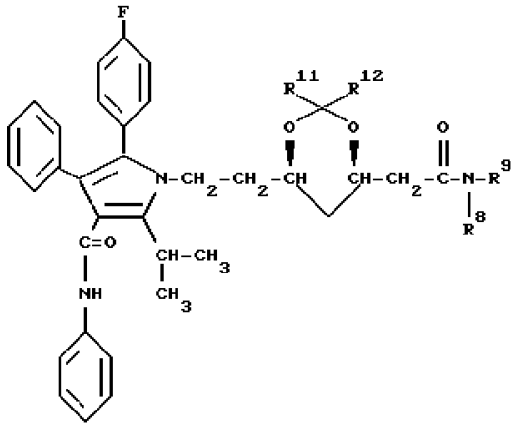
с производным 6-(2-аминоэтил)-2-моно- или дизамещенной-1,3-диоксан-4-уксусной кислоты в среде растворителя и выделение целевого продукта в свободном виде или в виде имеющей две гидроксильные группы кислоты, соответствующей открытому лактоновому кольцу формулы I-1, или ее соли, отличающийся тем, что в качестве призводного уксусной кислоты используют соединение формулы V



где R^8 и R^9 независимы друг от друга и означают алкил с 1 - 10 атомами углерода, бензил или фенил или же R^8 и R^9 вместе означают группу формулы $-(CH_2)_4-$ или $-(CH_2)_5-$; при этом R^8 и R^9 одновременно не означают метил,

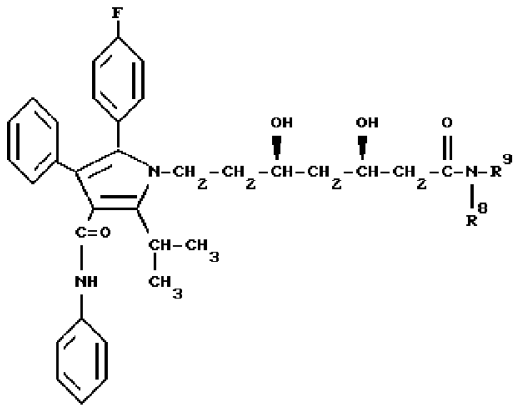
R^{11} и R^{12} независимы друг от друга и означают алкил с 1-3 атомами углерода или фенил или же R^{11} и R^{12} вместе означают группу формулы $-(CH_2)_n-$, где n означает 4 или 5,

соединение формулы IIIa



где R^8, R^9, R^{11} и R^{12} имеют указанное значение, получаемое в результате взаимодействия соединений формул IVa и V,

подвергают взаимодействию с кислотой в среде растворителя, получаемое при этом соединение формулы IIa

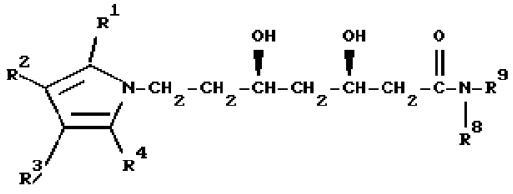


где R^8 и R^9 имеют указанное значение,

подвергают гидролизу основанием с последующей нейтрализацией кислотой и растворением и/или нагревом в среде растворителя при одновременном удалении воды с получением соединения формулы I-1, получаемое соединение формулы I-1 при необходимости превращают до имеющей две гидроксильные группы кислоты, соответствующей открытому лактоновому кольцу структурной формулы I-1, путем гидролиза, получаемую кислоту с двумя гидроксильными группами при необходимости переводят в соответствующую фармацевтически приемлемую соль известными приемами, которую при необходимости превращают до имеющей две гидроксильные группы кислоты известными приемами, которую при необходимости превращают до соединения формулы I-1 путем растворения и/или нагрева в среде инертного растворителя.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что нейтрализацию осуществляют триметилуксусной кислотой.

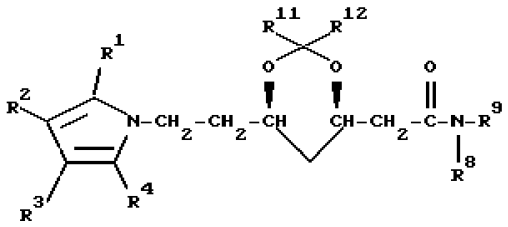
12. Амиды пирролсодержащей карбоновой кислоты формул II и III



RU 2138497 C1

RU 2138497 C1

и



где R^1 - фенил, незамещенный или замещенный атомом фтора, хлора или брома;

R^2 или R^3 независимы друг от друга и означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода, фенил или группу $-CONR^5R^6$, где R^5 и R^6 независимы друг от друга и означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода, фенил, незамещенный или замещенный атомом фтора, хлора или брома;

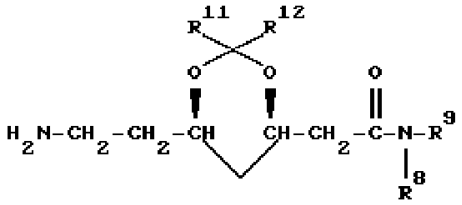
R^4 - алкил с 1-6 атомами углерода;

R^8 и R^9 независимы друг от друга и означают алкил с 1-10 атомами углерода, циклопропил, бензил или фенил или же R^8 и R^9 вместе образуют группу формулы $-(CH_2)_4-$ или $-(CH_2)_5-$, при этом R^8 и R^9 одновременно не означают метил,

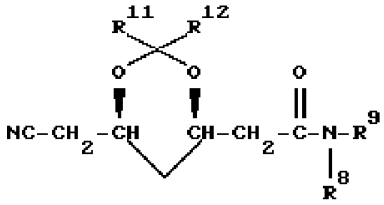
R^{11} и R^{12} независимы друг от друга и означают алкил с 1-3 атомами углерода,

представляющие собой промежуточные продукты для получения производных транс-6-[2-(замещенный пиррол-1-ил)алкил]пиран-2-она.

13. Амиды содержащей 1,3-диоксан карбоновой кислоты формул V и VI



и

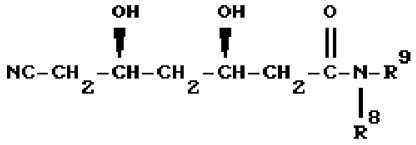


где R^8 и R^9 независимы друг от друга и означают алкил с 1-10 атомами углерода, бензил или фенил, или же R^8 и R^9 вместе образуют группу формулы $-(CH_2)_4-$ или $-(CH_2)_5-$, при этом R^8 и R^9 одновременно не означают метил,

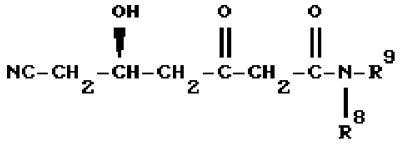
R^{11} или R^{12} независимы друг от друга и означают алкил с 1-3 атомами углерода,

представляющие собой промежуточные продукты для получения производных транс-[2-(замещенный пиррол-1-ил)алкил]пиран-2-она.

14. Амиды гидроксилсодержащей карбоновой кислоты формул VIII и IX



и



где R^8 или R^9 независимы друг от друга и означают алкил с 1-10 атомами углерода, бензил или фенил, или же R^9 и R_2 вместе образуют группу формулы $-(CH_4)_2-$ или $-(CH_5)^8-$, при этом R^9 и R одновременно не означают метил,

представляющие собой промежуточные продукты для получения производных транс-6-[2-(замещенный пиррол-1-ил)алкил]пирран-2-она.

RU 2138497 C1

RU 2138497 C1