

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

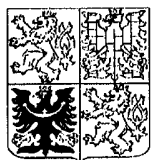
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2649-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20. 08. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.01.97, 13.03.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/175, 97/816573**

(33) Země priority: **IN, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 08. 98**
(Věstník č. 8/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 309/16
C 07 D 309/30

(71) Přihlašovatel:

RANBAXY LABORATORIES LIMITED, New
Delhi, IN;

(72) Původce:

Kumar Yatendra, Gurgaon, IN;
Thaper Rajesh Kumar, Gurgaon, IN;
Misra Satyananda, New Delhi, IN;
Kumar S.M.Dileep, New Delhi, IN;
Khanna Jag Mohan, New Delhi, IN;

(74) Zástupce:

Smola Josef Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno,
60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby simvastatinu z lovastatinu
nebo mevinolinové kyseliny**

(57) Anotace:

Způsob přípravy simastatinu z lovastatinu nebo kyseliny mevinolinové ve formě soli, zahrnující reakci výchozího materiálu buď s cyklopropyl nebo butylamidem, pokud je výchozím materiálem lovastatin pyranonový kruh se otevře, k vedlejšímu 2-methylbutyrátovému řetězci se připojí methylová skupina a poté se uzavře pyranonový kruh za vzniku simastatinu. Způsob je proveden bez ochrany nebo zbavení ochrany dvou hydroxy skupin otevřeného pyranonového kruhu. Výhodným provedením je, že výchozí materiál reaguje s cyklopropylaminem, čímž vzniká simvastatin přes nový meziprodukt lovastatin cyklopropylamid.

CZ 2649-97 A3

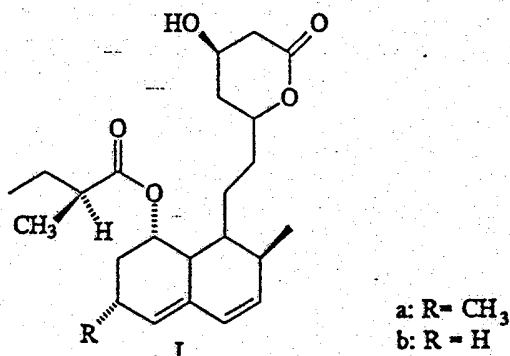
Způsob výroby simvastatinu z lovastatinu nebo kyseliny mevinolinové

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby simvastatinu z lovastatinu nebo kyseliny mevinolinové a vztahuje se k patentové přihlášce nazvané "Klíčové meziprodukty při výrobě simvastatinu" s ní současně zaslané.

Dosavadní stav techniky

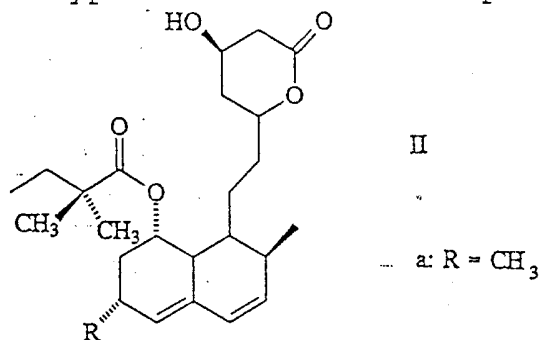
Sloučeniny struktury I ukázané níže jsou velmi účinnými antihypercholesterolemickými činidly, jejichž funkcí je snížit biosyntézu cholesterolu inhibicí enzymu HMG-CoA reduktázy.



Sloučeniny vzorce I zahrnují přírodní fermentační produkty mevinolin (struktura Ia, kde R je CH₃, zveřejněno v U.S. patentu č. 4,231,938 a také je známý jako lovastatin), compactin (struktura Ib, kde R je H, zveřejněno v U.S. patentu č. 3,983,140), a i jejich rozmanité semisynтетické nebo zcela syntetické analogy, které všechny mají přirozený vedlejší 2-methylbutyrátový řetězec.

Sloučeniny vzorce II ukázané níže, mají vedlejší 2,2-dimethylbutyrátový řetězec (například simvastatin struk-

tury IIa, kde R je CH_3). Je známo, že jsou účinnějšími inhibitory HMG-CoA reduktázy, než jejich 2-methylbutyrátové analogy a tedy jsou užitečnější při léčbě aterosklerózy, hyperlipémie, familiální hypercholesterolémie a podobných poruch.



Nedávné uvedení simvastatinu (IIa) na trh, jako silnějšího inhibitoru HMG-CoA reduktázy než je lovastatin(Ia), vedlo k potřebě vývoje způsobu, který by zajistil vyšší výtěžek a který by byl ekonomicky účinný a šetrný vůči životnímu prostředí, než způsoby uveřejněné ve stavu techniky.

Sloučeniny struktury II (například simvastatin) s vedlejším 2,2-dimethylbutyrátovým řetězcem a způsoby jejich přípravy jsou uveřejněny v U.S. patentu č. 4,444,784 a EPO zveřejněné patentové přihlášce č. 33538. Uveřejněný způsob zahrnuje odlišné chemické kroky. Jsou to deesterifikace vedlejšího 2-methylbutyrátového řetězce, ochrana 4-hydroxy skupiny pyranonového kruhu, opětovná esterifikace vedlejšího řetězce za současného vzniku 2,2-dimethylbutyrátu a odstranění ochrany ze 4-hydroxy skupiny. Tato cesta je těžkopádná, vykazuje nižší celkové výtěžky.

Simvastatin byl již také připraven α -alkylací esterové části, jak je popsáno v U.S. patentech č. 4,582,915 a 4,820,850.

Co se týče získání simastatinu uveřejňuje U.S. patent

č. 4,582,915 (1986) přímou methylaci přirozeného vedlejšího 2-(S)-methylbutyryloxy řetězce mevinolinu v jednom chemickém kroku, užitím alkylamidu kovu a methylhalogenidu. Nedostatkem tohoto postupu je nízká rychlost přeměny při C-methylačním kroku. Dále při methylaci probíhá množství vedlejších reakcí na jiných částech molekuly. Rychlost C-methylační přeměny může být zlepšena v určitém rozsahu pomocí druhé nebo třetí dávky zásaditého amidu a methylhalogenidu. Přesto však jsou celkové výtěžky průměrné. Také čistota simvastatinu, získaného tímto postupem, se blíží hranici jeho užití, jako produktu pro léčbu.

U.S. patent číslo 4,820,850 (1989) uveřejňuje postup, který zahrnuje rychlou C-methylační přeměnu vedlejšího 2-(S)-methylbutyryloxy řetězce mevinolinu, probíhající s jednou dávkou zásaditého amidu a alkylhalogenidu. Způsob popsáný v tomto patentu zahrnuje šest kroků a není ekonomicky výhodný, protože zahrnuje ochranu a zbavení ochrany dvou hydroxy skupin meziprojektu butylamidu lovastatinu užitím drahého silylačního činidla, tj. terc. butyldimethylsilylchloridu.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje nový způsob a nové vedlejší produkty pro přípravu simvastatinu (IIa). Nový způsob může být popsán v reakčním schématu níže.

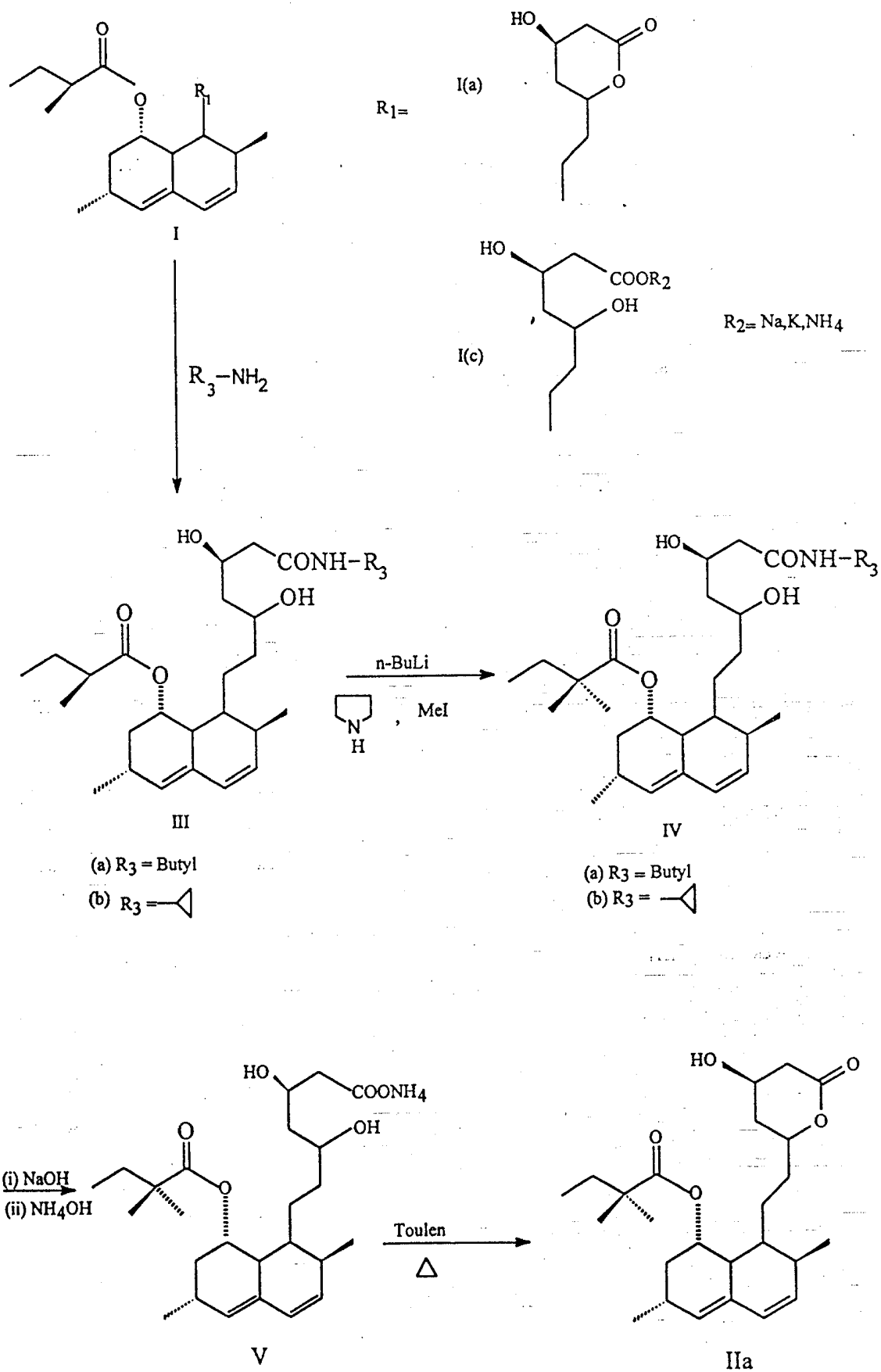
Podstatné rysy vynálezu spočívají v tom, že příprava simvastatinu může být provedena ze soli kyseliny mevinolinové, jako výchozí látky lépe než z lavostatinu. Simvastatin

je připraven ve čtyřech krocích, které nezahrnují ochranu a ani zbavení ochrany dvou hydroxy skupin otevřeného pyranonového kruhu, což bylo při přípravě simvastatinu pro až dosud popsané postupy ve stavu techniky nezbytné. Výhodným provedením podle vynálezu je, že nový meziprodukt lavostatin cyklopropylamid (IIIb) je připraven z výchozího materiálu (lavostatinu nebo formy soli kyseliny mevinolinové). Tento nový meziprodukt je pak přeměněn na druhý nový meziprodukt (IVb).

Simvastatin připravený způsobem podle vynálezu má při komerční výrobě určité výhody. Čistota i výtěžek simvastatinu, připraveného způsobem podle vynálezu, je vysoký za současné malé spotřeby reakčních činidel, času, práce a výdajů a je vyroben v méně krocích.

Přehled obrázků na výkresech

Reakční schéma



Příklady provedení vynálezu

Výchozí látkou způsobu podle vynálezu je lovastatin (Ia) nebo kyselina mevinolinová (Ic), což je pozdější otevřená forma lovastatinu. Kyselinu mevinolinovou produkuje *Aspergillus terreus* (viz U.S. patent č. 4,231,938). Typické je, že jako výchozí látka se použije buď lovastatin (Ia), nebo forma soli kyseliny mevinolinové (Ic). Pokud není termín "kyselina mevinolinová" specifikován jinak, zahrnuje její vhodné formy soli. Je přípustná jakákoliv forma soli, která neinterferuje s ostatními reakčními činidly nebo podmínkami, při kterých se vynález uskutečňuje. Mohou být použity soli alkalických kovů, například Na a K nebo s výhodou forma amonné soli.

Lovastatin se získá z kyseliny mevinolinové laktonizací, postupy dobře známými ve stavu techniky a je izolován pomocí krystalizačních technik, při kterých dochází ke ztrátám. Při přeměně přírodně se vyskytující kyseliny mevinolinové na lovastatin dochází k pravděpodobně 20% ztrátě materiálu. Jedním z cílů vynálezu je eliminovat tuto ztrátu použitím kyseliny mevinolinové jako výchozího materiálu, lépe než lovastatinu.

Podle způsobu podle vynálezu je simvastatin (IIa) připraven reakcí lovastatinu (Ia) nebo kyseliny mevinolinové (Ic), která je s výhodou ve formě amonné soli, s n-alkylaminem nebo cykloalkylaminem vzorce R_3-NH_2 , kde R_3 je C_3 až C_6 . S výhodou je amin R_3-NH_2 cyklopropylaminem a meziproduct, který vzniká je lovastatincyklopropylamid

(IIIb). Případně je aminem R_3-NH_2 n-butylamin a meziproduktem, který vzniká je n-butylamid lovastatinu (IIIa).

Takto připravené cyklické meziprodukty, amidy IIIa a IIIb, jsou rozpuštěny v suchém tetrahydrofuranu a jsou přidány do roztoku amidu alkalického kovu, například lithium pyrolididu v tetrahydrofuranu při teplotě asi $-35^{\circ}C$ až $-40^{\circ}C$. Lithium pyrolidid se tvoří v in situ reakcí n-BuLi s pyrolidinem v tetrahydrofuranu. Roztok meziprodktu, amidu IIIa nebo IIIb a báze vzniklé v in situ je ponechán stát jednu hodinu při asi $-35^{\circ}C$ až $-40^{\circ}C$ a poté je v jedné dávce přidán suchý alkylhalogenid, s výhodou methyljodid (2 až 3,5 molární ekvivalent). Obsahy jsou 1 hodinu míchány při asi $-30^{\circ}C$, dále zahřáty na $-10^{\circ}C$ a 20 minut ponechány stát. Do reakční směsi je přidána voda a vrstvy jsou odděleny. Tetrahydrofuranová vrstva je promyta minerální kyselinou, s výhodou kyselinou chlorovodíkovou, a pak je koncentrována na olejovitou hmotu, která obsahuje meziprodukty IVa nebo IVb.

Do roztoku meziprodktu IVa nebo IVb v methanolu je bez předchozího přečištění přidán 2,0N NaOH, přičemž probíhala refluxe při asi $80^{\circ}C$ až $81^{\circ}C$ 2 až 6 hodin, s výhodou 2 hodiny. Směs byla ochlazená na asi $50^{\circ}C$ a za sníženého tlaku je odstraněn methanol a pak je směs zředěna vodou. Směs je pak okyselena při asi $10^{\circ}C$ opatrným přidáváním 2,0N HCl, za současného udržování pH 6, dále je extrahována ethylacetátem, zatímco je provedeno další okyselení na pH 4. Ethylacetátová vrstva je oddělena a hydrolyzovaný produkt je vysrážen jako krystalická látka ve formě amonné soli (V) pomocí pomalého

více jak 30 minutového přídavku methanolického hydroxidu amonného při asi 22°C až 25°C, přičemž následuje ochlazením na 5°C.

Amonná sůl (V) je opětovně laktonizována zahřátím v uhlovodíkovém rozpouštědle například toluenu. Směs je suspendována v toluenu, zahřáta a míchána při asi 100°C až 110°C 2 až 10 hodin, s výhodou při asi 105°C 5 hodin pod proudem plynného dusíku. Směs je pak ochlazená na asi 35°C, je přidán uhlík. Směs je zfiltrována a filtrát je koncentrován za sníženého tlaku při teplotě lázně asi 60°C na jednu desetinu svého původního objemu. Lakton je krystalován z uhlovodíkového rozpouštědla, například cyklohexanu, aby se získal simvastatin (IIa) o vysoké čistotě.

Nejvýhodnějším provedením způsobu podle vynálezu je to, že je použita forma amonné soli kyseliny mevinolinové (Ic), jako výchozí materiál a je přeměněn na cyklopropylamid lovastatinu (IIIb). Sůl kyseliny mevinolinové je suspendována v toluenu a refluxována 5 až 6 hodin při asi 100°C až 110°C, a s výhodou při asi 105°C až 107°C. Výsledný roztok je koncentrován na jednu desetinu svého objemu destilací toluenu za sníženého tlaku při teplotě lázně asi 55°C až 57°C. Při 30°C je přidán cyklopropylamin a směs je opět zahřívána 5 až 6 hodin při asi 40°C až 50°C. Toluen a nezreagovaný cyklopropylamin jsou vydestilovány za sníženého tlaku, čímž se získal cyklopropylamid lovastatinu (IIIb) v kvantitativním výtěžku. Takto připravený cyklický amid je v příštím kroku C-methylace užít podobně, jak je popsáno výše bez ochrany dihydroxy systému, aby se získal simvastatin (IIa).

Následující příklady vynález dále objasňují.

Příklad 1

Příprava simvastatinu (IIa) z amonné soli kyseliny mevinolinové (Ib) užitím cyklopropylaminu.

Krok 1: amid N-cyklopropyl-7-[1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydro-2(S),6(R)-dimethyl-8(S)-[[2(S)-methylbutanoyl]oxy]-1(S)-naftyl]-3(R),5(R)-dihydroxyheptanové kyseliny (IIIb)

Amonná sůl kyseliny mevinolinové (Ic) (12,5 g, 0,296 mol) byla suspendována v toluenu (400 ml). Směs byla zahřáta a míchána při 105°C až 107°C po dobu 5 hodin pod proudem dusíku. Poté byla teplota snížena na 60°C a bylo oddestilováno asi 350 ml toluenu. Při 30°C byl přidán cyklopropylamin (12 ml, 0,172 mol) a roztok byl znovu míchán 4 hodiny při 40°C až 45°C. Za sníženého tlaku a při teplotě lázně 55°C byl toluen pomalu odstraněn, čímž získala titulní sloučenina v podobě pryskyřice. HPLC čistota odpovídá 99,63%, ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,495 (m, 2H), δ 0,50 (m, 2H), δ 0,86 (m, 6H), δ 1,08 (m, 6H), δ 2,3 (d, 2H), δ 2,6 (m, 1H), δ 3,7 (m, 1H), δ 4,18 (m, 1H), δ 5,4 (m, 1H), δ 5,5 (bt, J=3,0 Hz, 1H), δ 5,7 (dd, J=6,1, 9,5 Hz, 1H), δ 5,9 (d, J=9,6 Hz, 1H), δ 6,2 (bt, J=5,3 Hz, 1H); IR(CHCl₃): λ_{max} 3500 - 3300 (b), 3000, 1740, 1660, 1530, 1450, 1210, 860, 760 cm⁻¹.

Tato sloučenina v podobě pryskyřice byla užita přímo v příštím kroku bez přečištění.

Krok 2: amid N-cyklopropyl-7-[1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydro-2(S),6(R)-dimethyl-8(S)-[[2,2-dimethylbutanoyl]oxy]-

1(S)-naftyl]-3(R),5(R)-dihydroxyheptanové kyseliny (IVb)

Pyrolidin (13,5 ml, 0,163 mol) v tetrahydrofuranu (50 ml) byl ochlazen na -45°C a pod dusíkem byl přidán n-butyllithium v hexanu (1,6 M, 100 ml, 0,163 mol) takovou rychlostí, aby se udržela teplota od -20°C do -15°C . Směs byla po dokončení přídatku míchána při -20°C až -25°C 40 minut.

Roztok sloučeniny IIb v tetrahydrofuranu (300 ml) byl připraven tak, jak je popsáno výše a pak byl pomalu přidáván kanylou, za současného udržování teploty pod -35°C v průběhu celého přídatku. Roztok byl ponechán 1 hodinu stát při -35°C až -40°C . V jedné dávce byl přidán prosetý, suchý methylijodid (4,82 ml, 0,077 mol). Takto získaný, ne zcela bílý, zakalený roztok byl 1 hodinu míchán při -35°C až -40°C , pak ohřát na -10°C a nechán stát 20 minut. Do reakční směsi byla přidána destilovaná voda (105 ml) a obsah byl 5 minut silně míchán. Vrstvy byly odděleny a horní tetrahydrofuránová vrstva byla podrobena reakci s 1N HCl (105 ml). Tetrahydrofuránová vrstva byla zakoncentrována za sníženého tlaku na objem asi 40 ml, aby se vytěžila titulní sloučenina IVb, kde R_3 je cyklopropyl.

Krok 3: 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimethylbutyryloxy)-2(S),6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydro-1(S)-naftyl]ethyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (IIa)
(simvastatin)

Do zakoncentrovaného roztoku z předešlého kroku obsahujícího sloučeninu IVb byl přidán vodný roztok NaOH (2N, 25

ml) a methanol (175 ml). Směs byla 2 hodiny refluxována při 80°C až 81°C a ochlazená na 50°C. Za sníženého tlaku bylo odstraněno maximum methanolu a směs byla rozpuštěna ve vodě (90 ml). Okyselení roztoku bylo provedeno opatrným přidáváním 2N HCl (pH 6). Bylo přidáno 200 ml ethylacetátu a směs byla prudce promíchávána, zatímco probíhalo další okyselování na pH 4. Vrstva ethylacetátu byla oddělena od vodné vrstvy. Roztok hydroxidu amonného a methanolu v poměru 1:1 (10 ml) byl pomalu přidáván více jak 30 minut při 22°C až 25°C. Sraženiny byly míchány při 25°C po dobu 1,5 hodiny, ochlazeny na 5°C a 30 minut míchány při této teplotě. Po filtraci následovalo promytí studeným ethylacetátem (25 ml) a sušení ve vakuu při 35°C, čímž se získala amonná sůl (V).

Surová amonná sůl (V) z předešlého kroku (10 g, 0,022 mol) byla suspendována v toluenu (350 ml). Směs byla ohřata a míchána při 105°C pod proudem dusíku po dobu 5 hodin. Roztok byl ochlazen na 35°C, bylo přidáno aktivované uhlí (0,5 g) za současného 0,35 hodinového míchání a pak byl roztok přefiltrován přes vrstvu celitu. Filtrát byl dále zakonzentrován ve vakuu na objem 40 ml při 60°C lázně. Bylo přidáno 125 ml cyklohexanu a roztok byl 15 minut znovu refluxován a 1 hodinu chlazen na 25°C a dále byl chlazen 30 minut na 10°C až 12°C. Sraženiny byly míchány při 10 až 12°C 30 minut, filtrovány a promyty studeným cyklohexanem (50 ml), ve vakuu vysušeny při 35°C, aby se získal bílý krystalický produkt (IIa), který byl dále krystalován z bezvodého ethanolu, aby se získal titulní produkt o vyšší jak 99% čistotě.

Příklad 2

Příprava simvastatinu (IIa) z lovastatinu (Ia) užitím cyklopropylaminu

Krok 1: amid N-cyklopropyl-7-[1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydro-2(S),6(R)-dimethyl-8(S)-[2(S)-methylbutanoyl]oxy]-1(S)-naftyl]-3(R),5(R)-dihydroxyheptanové kyseliny (IVb)

Lovastatin (Ia) (12,5 g, 0,03 mol) byl suspendován v cyklopropylaminu (13 ml, 0,174 mol) při 25°C. Směs byla pomalu zahřívána na 40°C až 45°C a míchána při této teplotě 5 hodin. Přebytek aminu byl odpařen za sníženém tlaku a 40°C lázni, aby se získala titulní sloučenina ve formě gumy. Tato guma byla přímo užita v příštím kroku bez předešlého přečištění.

Kroky 2, 3: Sloučenina (IIIb) získaná z předcházejícího kroku byla přeměněna na simvastatin (IIa) stejným postupem jak je popsáno v příkladu I.

Příklady 3 a 4

Příprava simastatinu (IIa) z lovastatinu (Ia) a amonné soli kyseliny mevinolinové (Ic) užitím n-butylaminu

Simastatin (IIa) byl připraven z lovastatinu (Ia) a amonné soli kyseliny mevinolinové (Ic) jako výchozích látek. Postupovalo se podle stejných kroků, jak je popsáno v příkladu I a II, ale na místo cyklopropylaminu bylo použito ekvimolární množství n-butylaminu.

Specifická provedení podle vynálezu jsou pouze ilustra-

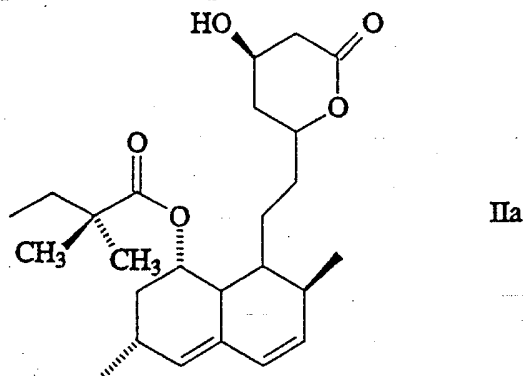
21.11.97

tivní. Řada případných provedení, které budou patrné odborníkům v dané oblasti spadají do rozsahu nároků.

Spah

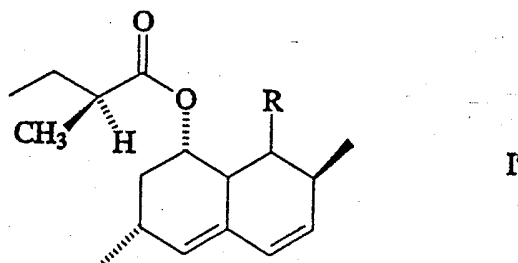
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby sloučeniny strukturního vzorce IIa



zahrnující

i) reakci sloučeniny strukturního vzorce I'



kde R je

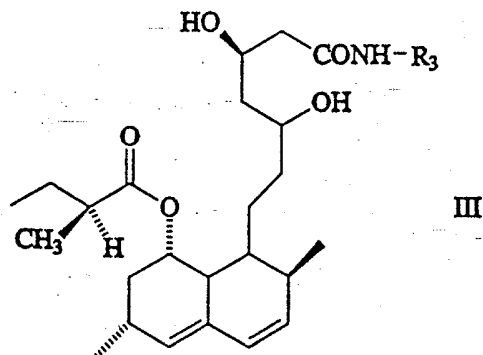


a R_2 je H, Na, K nebo NH_4 ,

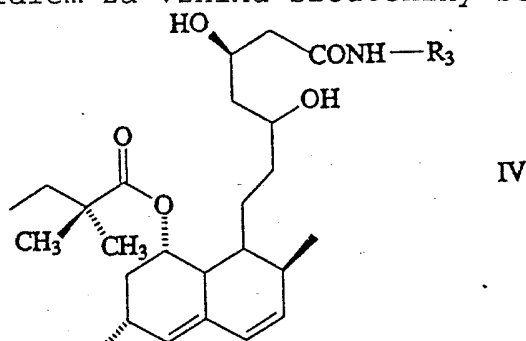
společně s alkylamidem majícím vzorec R_3NH_2 , kde R_3 je C_3-C_6

n-alkylová nebo cykloalkylová skupina za vzniku sloučeniny

strukturního vzorce III



ii) reakci uvedené sloučeniny strukturního vzorce III s methylačným činidlem za vzniku sloučeniny strukturního vzorce IV



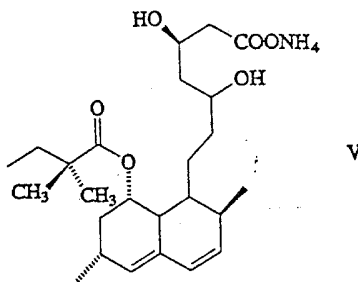
kde R_3 je výše definováno,

iii) odstranění R_3 skupiny a uzavření otevřeného pyranonového kruhu uvedené sloučeniny strukturního vzorce IV za vzniku uvedené sloučeniny strukturního vzorce IIa.

2. Způsob podle nároku 1, kde je krok (iii) proveden bez ochrany nebo zbavení ochrany dvou hydroxy skupin otevřeného pyranonového kruhu uvedené sloučeniny strukturního vzorce IV.

3. Způsob podle nároku 1, kde je krok (iii) proveden reakcí uvedené sloučeniny strukturního vzorce IV se zásadou, aby se odštěpila uvedená skupina R_3 a poté výsledná sloučenina zahřeje v organickém rozpouštědle za vzniku uvedené sloučeniny strukturního vzorce IIa.

4. Způsob podle nároku 3, kde skupina R_3 je odštěpena reakcí uvedené sloučeniny strukturního vzorce IV se silnou zásadou, přičemž následuje reakce s hydroxidem amonným za vzniku sloučeniny strukturního vzorce V



5. Způsob podle nároku 4, kde uvedenou silnou bazí je hydroxid sodný.

6. Způsob podle nároku 3, kde uvedeným organickým rozpouštědlem je toluen.

7. Způsob podle nároku 1, kde R₃ je cyklopropylová skupina.

8. Způsob podle nároku 1, kde R₃ je n-butylová skupina.

9. Způsob podle nároku 1, kde uvedeným methylačním činidlem je methylhalogenid.

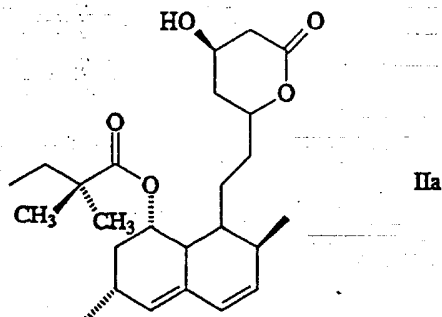
10. Způsob podle nároku 9, kde uvedeným methylačním činidlem je methyljodid.

11. Způsob podle nároku 9, kde uvedená sloučenina strukturního vzorce III se nechá reagovat s uvedeným methylhalogenidem v přítomnosti zásady.

12. Způsob podle nároku 11, kde uvedenou zásadou je lithium pyrrolidid.

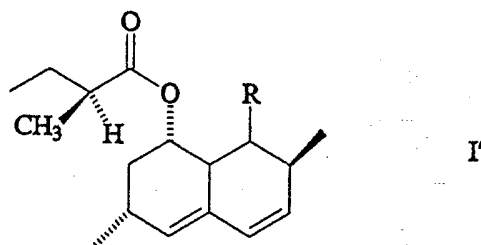
13. Způsob podle nároku 1, kde R₂ je NH₄.

14. Způsob výroby sloučeniny strukturního vzorce IIa

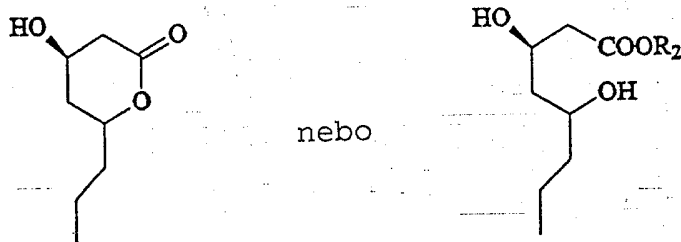


zahrnující

i) reakci sloučeniny strukturního vzorce I'



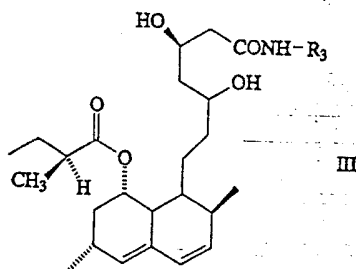
kde R je



a R_2 je H, Na, K nebo NH_4

s cyklopropylamidem za vzniku sloučeniny strukturního vzorce

III

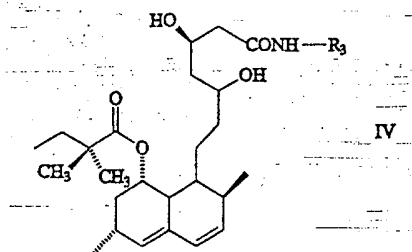


kde R_3 je cyklopropylová skupina,

(ii) reakce uvedené sloučeniny strukturního vzorce III

s methylhalogenidem za vzniku sloučeniny strukturního vzorce

IV



kde R_3 je definováno výše

(iii) odstranění uvedené R_3 skupiny a uzavření otevřeného pyranonového kruhu sloučeniny strukturního vzorce IV za vzniku uvedené sloučeniny strukturního vzorce IIa.

15. Způsob podle nároku 14, kde R_3 je NH_4 .

16. Způsob podle nároku 14, kde uvedený methylhalogenid je methyljodid.

17. Způsob podle nároku 16, kde uvedená sloučenina strukturního vzorce III se nechá reagovat s methyljodidem v přítomnosti lithium pyrrolididu.

18. Způsob podle nároku 14, kde krok (iii) je proveden reakcí uvedené sloučeniny strukturního vzorce IV se zásadou přičemž následuje zahřátí v organickém rozpouštědle.

19. Způsob podle nároku 18, kde uvedená zásada zahrnuje hydroxid sodný, přičemž následuje hydroxid amonný.

20. Způsob podle nároku 18, kde uvedeným organickým rozpouštědlem je toluen.

Spela