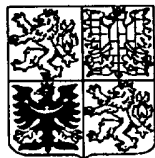


(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **477-98**

(22) Přihlášeno: **24. 02. 94**

(30) Právo přednosti:  
**03. 03. 93 US 93/025701**

(40) Zveřejněno: **13. 12. 95**  
(Věstník č. 12/95)

(47) Uděleno: **01. 07. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **15. 09. 99**  
(Věstník č. 9/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US94/02180**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 94/20492**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 D 405/06**

(73) Majitel patentu:  
**WARNER-LAMBERT COMPANY, Ann Arbor,  
MI, US;**

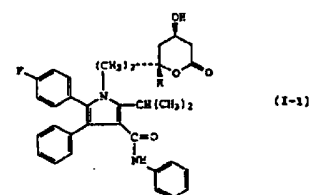
(72) Původce vynálezu:  
**Butler Donald Eugene, Holland, MI, US;**  
**Le Tung Van, Jenison, MI, US;**  
**Nanninga Thomas Norman, Holland, MI, US;**

(74) Zástupce:  
**Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,  
11000;**

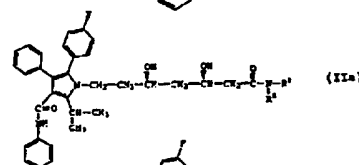
(54) Název vynálezu:  
**Způsob výroby trans-6-[2-(substituovaný  
pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onu**

(57) Anotace:  
Způsob výroby trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onu vzorce I-1 a dihydroxykyseliny odvozené od sloučeniny vzorce I-1 otevřením laktonového kruhu a jejích farmaceuticky vhodných solí, při němž se a) sloučenina vzorce IVa nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V, za přítomnosti kyselého katalyzátoru v rozpouštědle za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIa, b) sloučenina obecného vzorce IIIa se nechá reagovat v rozpouštědle s kyselinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIa, c) provede se i) hydrolýza sloučeniny obecného vzorce IIa působením báze, ii) neutralizace kyselinou a iii) rozpuštění a/nebo zahřívání v rozpouštědle až na teplotu zpětného toku za současného odstraňování vody za vzniku sloučeniny vzorce I-1; a d) popřípadě se výsledná sloučenina vzorce I-1 hydrolyticky převede na dihydroxykyselinu odvozenou od sloučeniny vzorce I-1 otevřením laktonového kruhu a popřípadě se dihydroxy- kyselina převede na farmaceuticky vhodnou sůl a dále se popřípadě farmaceuticky vhodná sůl převede na dihydroxy- kyselinu a tato dihydroxy- kyselina se popřípadě dále převede na sloučeninu vzorce I-1 rozpuštěním a/nebo zahřátím v inertním rozpouštědle až na teplotu zpětného toku, přičemž

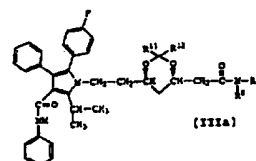
jednotlivé symboly mají význam uvedený v popisu. Sloučeniny vzorce I-1 jsou užitečné jako hypolipidemická a hypocholesterolemická činidla.



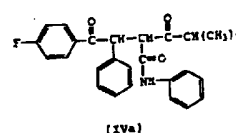
(I-1)



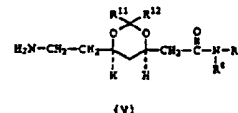
(IIa)



(IIIa)



(IVa)



(V)

**Způsob výroby trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onu**Oblast techniky

5

Vynález se týká způsobu výroby trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onu, zejména pak (2R-trans)-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-karboxamidu a dále pak dihydroxykyseliny odvozené od této sloučeniny otevřením laktonového kruhu a jejích farmaceuticky vhodných solí. Tyto látky jsou užitečné jako hypolipidemická a hypocholesterolemická činidla.

10

Dosavadní stav techniky

15

V US patentu č. 4 647 576 jsou popsány určité trans-6-[2-substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]-pyran-2-ony a v US patentu č. 4 681 893 jsou popsány určité trans-6-[2-(3- nebo 4-karboxamido-substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]-4-hydroxypyran-2-ony.

20

Sloučeniny uvedené ve výše citovaných US patentech jsou užitečné jako inhibitory enzymu, 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzym A reduktázy (HMG-CoA reduktázy), a jsou proto užitečné jako hypolipidemická a hypocholesterolemická činidla. Obzvláště cennými hypolipidemickými a hypocholesterolemickými činidly jsou trans-(±)-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-ylethyl)-1H-pyrrol-3-karboxamid a (2R-trans)-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-karboxamid. Výše uvedené sloučeniny se připravují lineární syntetickou cestou, při níž se používá dvou reakcí prováděných za nízkých teplot (-78 °C) a za pečlivě regulovaných podmínek. Tyto dvě reakce zahrnují přidávání ethylacetoacetátu k aldehydu a redukci hydroxyketonu vzniklého při první reakci. Tato redukce se provádí působením tetrahydroboritanu sodného a trialkylboranu. Přestože se těmito reakcemi mohou cílové sloučeniny získat ve vysokém diastereomerickém nadbytku, obtížně se provádějí ve velkém měřítku a je při nich nutno používat nákladných reakčních činidel, s nimiž je obtížná manipulace. Nevýhodou také je, že se nezískávají enantiomericky čisté produkty. Látky vyrobené tímto postupem je možno dělit na enantiomericky čisté produkty, ale tento postup je velmi nákladný, zdlouhavý a má za následek ztrátu více než 50 % výchozí látky.

35

Výše uvedené sloučeniny se také připravují lineární syntetickou cestou, při níž se používá dvou reakcí prováděných za nízkých teplot (-78 °C) a za pečlivě regulovaných podmínek. Tyto dvě reakce zahrnují přidávání dianiontu (S)-1,1,2-trifenylethandiol-2-acetátu k aldehydu. Při této reakci vzniká hydroxyketon, který se v následující reakci redukuje tetrahydroboritanem sodným a trialkylboranem. Přestože se těmito reakcemi mohou cílové sloučeniny získat ve vysokém diastereomerickém nadbytku a poměrně dobrém enantiomerickém nadbytku (85 : 15), obtížně se provádějí ve velkém měřítku a je při nich nutno používat nákladných reakčních činidel, s nimiž je obtížná manipulace. S ohledem na to, že při reakci se enantiomery získávají v poměru 85 : 15, je také nutné zařadit pro izolaci požadovaného enantiomeru rozsáhlé chromatografické čištění, poněvadž při krystalizaci krystaluje racemický produkt a požadovaný isomer zůstává v olejovitých matečných loužích. Oba tyto lineární postupy byly publikovány v práci Roth et al., J. Med. Chem. 1991; 34:356 až 366.

50

Výše uvedené sloučeniny je také možno získat výhodnější konvergentní cestou, která je popsán v US patentech č. 5 003 080, 5 097 045, 5 103 024, 5 124 482 a 5 149 837 a dále v publikaci Baumann K. L., Butler D. E., Deering C. F. et al., Tetrahedron Letters 1992, 33:2283 až 2284.

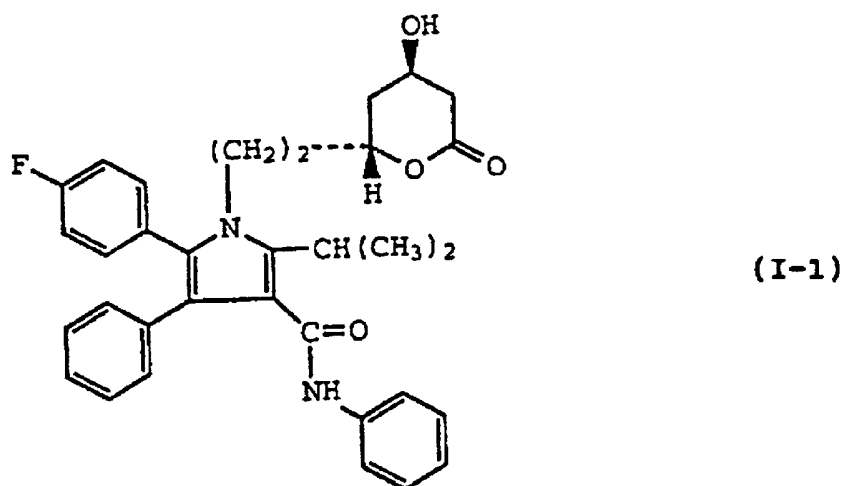
Jeden z klíčových meziproduktů popsaných v US patentu č. 5 097 045 se také může vyrábět pomocí nové chemie popsané v US patentu č. 5 155 251 a v publikaci Brower P. L., Butler D. E. Deering C. F. et al., Tetrahedron Letters 1992; 33:2279 až 2282.

- 5 Úkolem tohoto vynálezu je vyvinout zlepšený způsob výroby výše popsaných sloučenin za použití nového typu syntézy a nových meziproduktů také syntetizovaných novými chemickými postupy.

10 Všechny výše uvedené citace jsou zde uvedeny náhradou za přenesení jejich celého obsahu do popisu tohoto vynálezu.

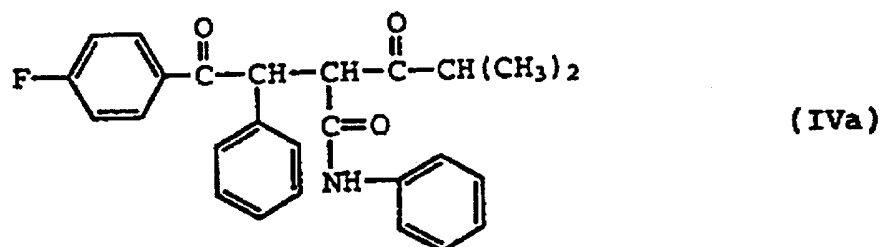
### Podstata vynálezu

- 15 Předmětem vynálezu je způsob výroby trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onu vzorce I-1



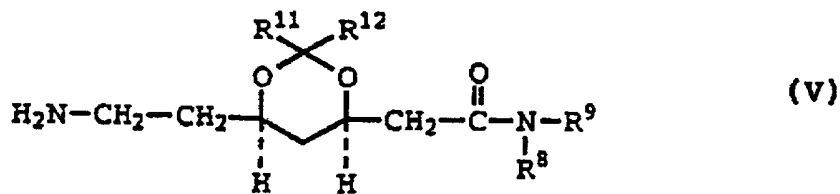
- 20 a dihydroxykyseliny odvozené od sloučeniny vzorce I-1 otevřením laktonového kruhu a jejích farmaceuticky vhodných solí, jehož podstata spočívá v tom, že se

a) sloučenina vzorce IVa



25

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V



kde

- 5  $\text{R}^8$  a  $\text{R}^9$  nezávisle představuje vždy alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cyklopropylskupinu, cyklobutylskupinu, cyklopentylskupinu, cyklohexylskupinu, benzylskupinu nebo fenylskupinu nebo

$\text{R}^8$  a  $\text{R}^9$  dohromady představují skupinu vzorce

- 10  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  
 $-(\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2)_3-$ ,  
 $-(\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2)_4-$ ,  
 15  $-(\text{CH}(\text{R}^{10})-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{R}^{10}))-$ ,  
 $-(\text{CH}(\text{R}^{10})-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{R}^{10}))-$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  a  
 $-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^{10})-$ , kde

20  $\text{R}^{10}$  představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

příčemž  $\text{R}^8$  a  $\text{R}^9$  současně nepředstavuje methylskupinu; a

- 25  $\text{R}^{11}$  a  $\text{R}^{12}$  nezávisle představuje vždy alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylskupinu nebo oba tyto symboly dohromady představují skupinu obecného vzorce  $-(\text{CH}_2)_n-$ , kde n představuje číslo 4 nebo 5;

za přítomnosti katalyzátoru obecného vzorce

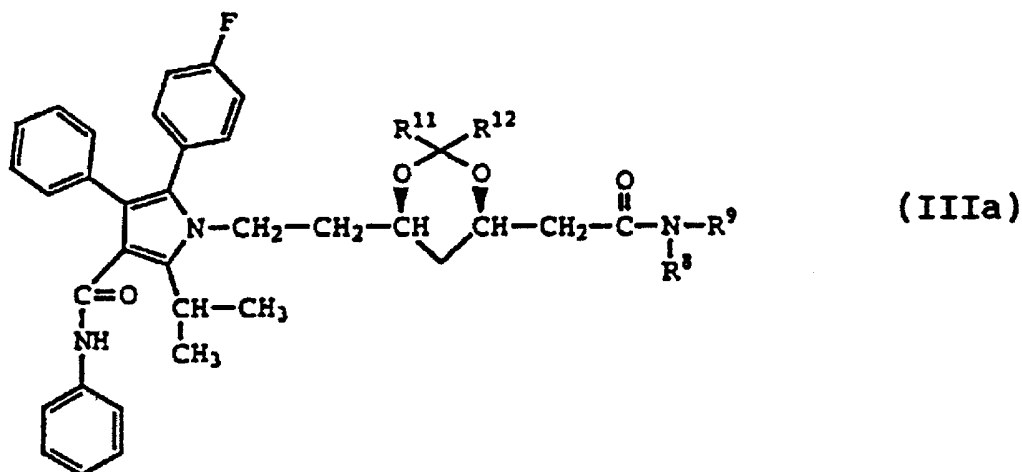
- 30  $\text{R}^{13}\text{CO}_2\text{H}$

kde

- 35  $\text{R}^{13}$  představuje methylskupinu, trifluormethylskupinu, chlormethylskupinu, 2-chlorethylskupinu, 2-fenylethylskupinu, benzylskupinu, karboxymethylskupinu, 2-karboxyethylskupinu, fenylskupinu, p-chlorfenylskupinu, p-tolylskupinu, m-tolylskupinu nebo terc.butylskupinu,

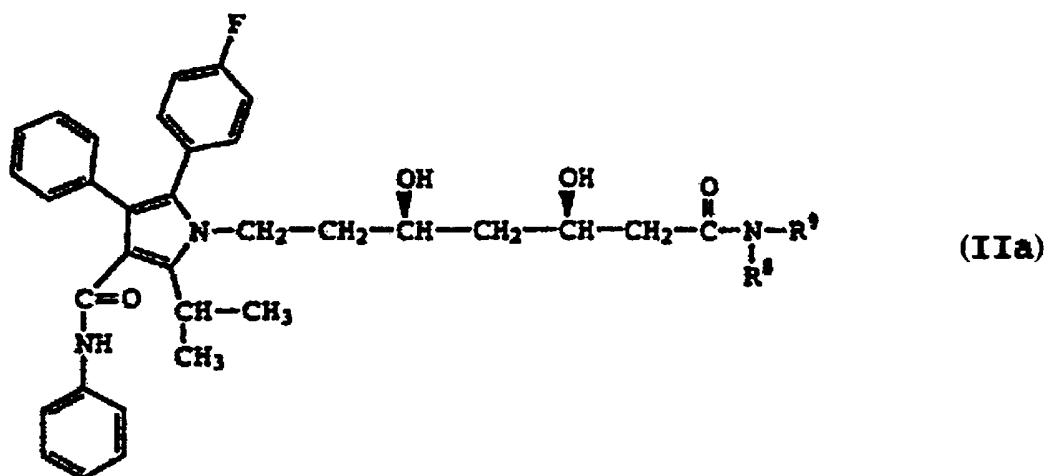
nebo hydrochloridu triethylaminu, v rozpouštědle za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIa

40



kde  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$  a  $R^{12}$  mají výše uvedený význam;

- 5 b) sloučenina obecného vzorce IIIa se nechá reagovat v rozpouštědle s kyselinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIa



- 10 kde  $R^8$  a  $R^9$  mají výše uvedený význam;

c) provede se

- 15 i) hydrolýza sloučeniny obecného vzorce IIa působením báze,  
 ii) neutralizace kyselinou a  
 iii) rozpuštění a/nebo zahřívání v rozpouštědle až na teplotu zpětného toku za současného odstraňování vody za vzniku sloučeniny vzorce I-1; a

- 20 d) popřípadě se výsledná sloučeniny vzorce I-1 hydrolyticky převede na dihydroxykyselinu odvozenou od sloučeniny vzorce I-1 otevřením laktonového kruhu a popřípadě se dihydroxykyselina převede na farmaceuticky vhodnou sůl a dále se popřípadě farmaceuticky vhodná sůl převede na dihydroxykyselinu a tato dihydroxykyselina se popřípadě dále převede na sloučeninu vzorce I-1 rozpuštěním a/nebo zahřátím v inertním rozpouštědle až na teplotu zpětného toku.

- 25 Následuje podrobnější popis tohoto vynálezu.

Pod označením „alkylskupina s 1 až 10 atomů uhlíku“ se rozumí například methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc.butyl (1,1- dimethylethyl), n-pentyl, terc.amyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl, n-nonyl, n-decyl apod.

- 5 Pod označením „benzylskupina“ se rozumí fenylmethylskupina.

Obzvláště výhodnými sloučeninami, které lze připravit způsobem podle vynálezu, jsou

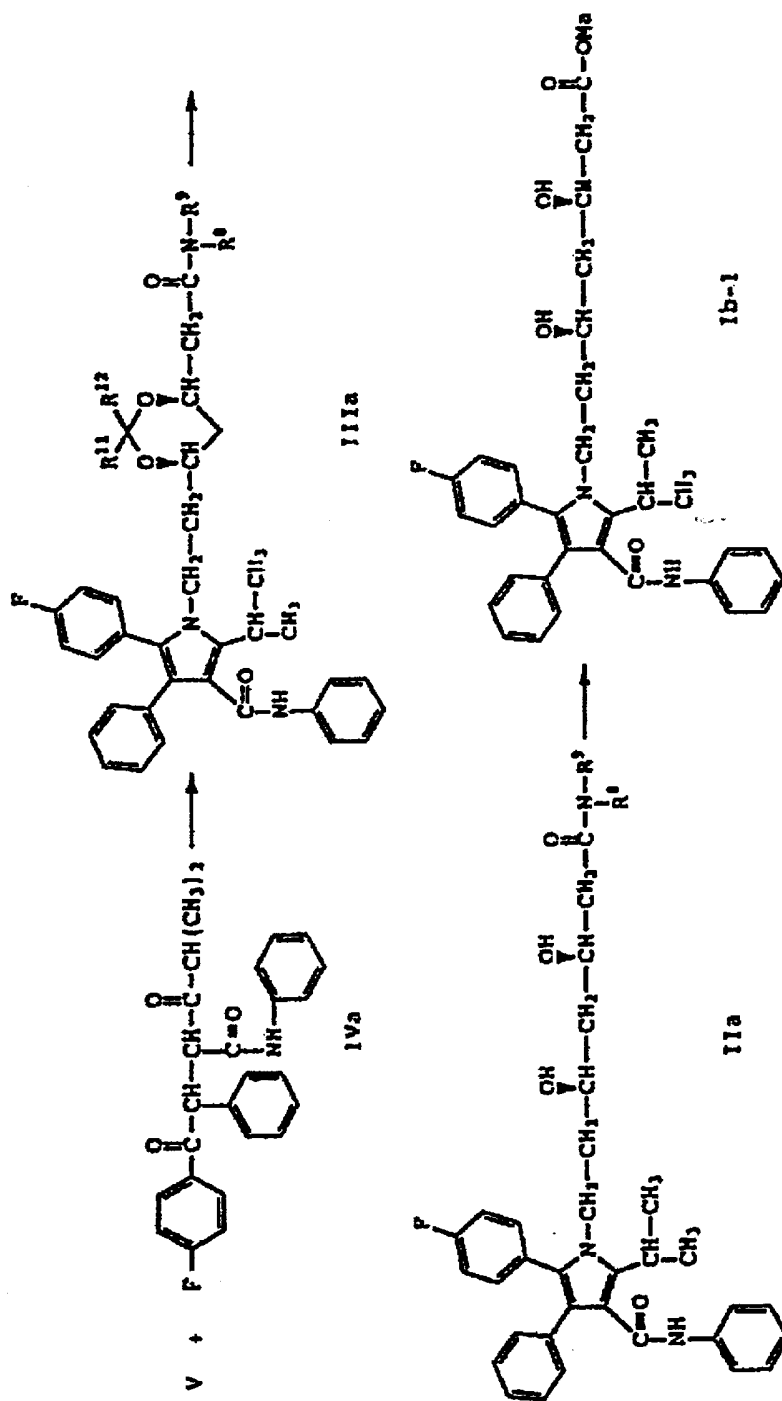
- 10 (2R)-trans-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-karboxamid a

dihydroxykyselina odvozená od této sloučeniny otevřením laktonového kruhu a její farmaceuticky vhodné soli.

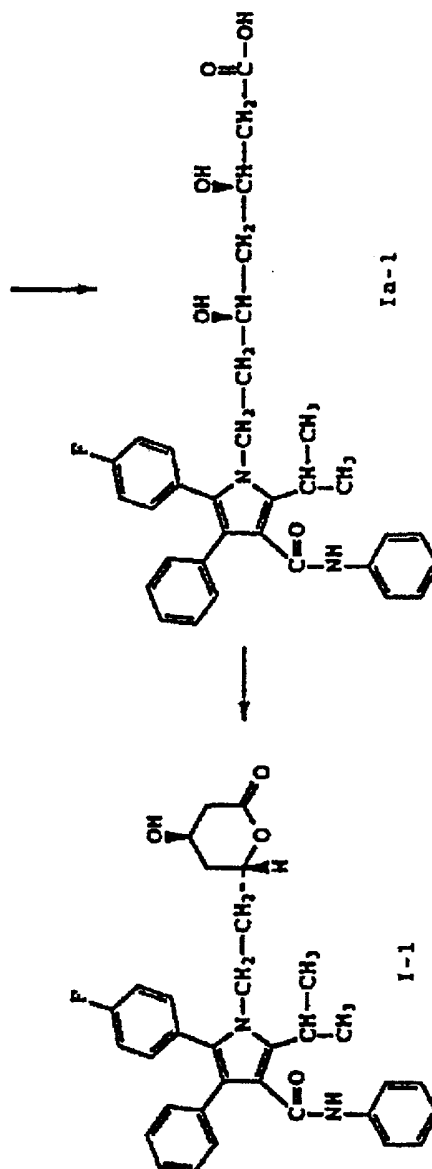
- 15 Sloučenina vzorce I-1 je užitečným inhibítozem enzymu 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktázy (HMG CoA reduktázy), a je tedy užitečná jako hypolipidemické a hypocholesterolemické činidlo.

- 20 Jak již bylo uvedeno výše, předmětem tohoto vynálezu je nový ekonomický a průmyslově využitelný způsob výroby inhibitorů HMG CoA reduktázy, a to sloučenin vzorce I-1 a Ia-1. Tento způsob je znázorněn v následujícím schématu.

### Schéma



## Schéma - pokračování



- 5 Sloučenina obecného vzorce V se nechá reagovat se sloučeninou vzorce IVa v inertním rozpouštědle nebo ve směsi takových rozpouštědel, jako například v tetrahydrofuranu, heptanu, toluenu apod., přibližně při teplotě zpětného toku rozpouštědla a za přítomnosti katalyzátoru obecného vzorce  $R^{13}CO_2H$ , kde  $R^{13}$  má výše uvedený význam, nebo hydrochloridu triethylaminu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIa, kde  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$  a  $R^{12}$  mají výše uvedený význam.
- 10 Přednostně se tato reakce provádí ve směsi heptanu, tetrahydrofuranu a toluenu za přítomnosti kyseliny pivalové, přibližně při teplotě zpětného toku použité rozpouštědlové směsi.

- 15 Sloučenina obecného vzorce IIIa se převede na sloučeninu obecného vzorce IIa, tak, že se na sloučeninu obecného vzorce IIIa, hydroxy-chráněný pyrrolamid, působí kyselinou, jako je například vodná kyselina chlorovodíková apod., v inertním rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu, methanolu apod., za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIa, kde  $R^8$  a  $R^9$  a M mají výše uvedený význam. Přednostně se tato reakce provádí v methanolu za přítomnosti 1,0N roztoku kyseliny chlorovodíkové.

Sloučenina obecného vzorce Ia, beta,gamma-dihydroxypyrrolheptanamid, se hydrolyzuje působením báze, jako je například hydroxid alkalického kovu, například hydroxid sodný, nebo hydroxid kovu alkalických zemin, v rozpouštědle, jako je například methanol apod. Po promytí inertním rozpouštědlem, jako je například toluen, terc.butylmethylether apod., se získá sloučenina obecného vzorce Ib-1, kde Ma představuje lithium, sodík, draslík, vápník, barium, stroncium apod. Přednostně se tato reakce provádí v methanolu za použití 2,0N vodného roztoku hydroxidu sodného a potom se provede promytí terc.butylmethyletherem.

Sloučenina obecného vzorce Ib-1, kde Ma představuje sodík, se popřípadě může převést na hemivápenatou sůl působením vodného roztoku octanu vápenatého.

Na sloučeninu obecného vzorce Ib-1 se může působit kyselinou, například zředěnou vodnou kyselinou chlorovodíkovou a poté se může provést extrakce do inertního rozpouštědla, například terc.butylmethyletheru, diethyletheru, hexanu, toluenu apod., a tak se získá sloučenina vzorce Ia-1. Přednostně se tato reakce provádí za použití 2N vodné kyseliny chlorovodíkové a při následující extrakci se používá terc.butylmethyletheru.

Sloučenina vzorce Ia-1 se rozpustí a/nebo zahřívá v inertním rozpouštědle, jako je například toluen apod., popřípadě za současného odstraňování vody, za vzniku sloučeniny vzorce I-1. Přednostně se při této reakci sloučenina vzorce Ia-1 rozpustí a/nebo zahřívá v toluenu přibližně při teplotě zpětného toku použitého rozpouštědla za azeotropického odstraňování vody.

Dihydroxykyselinu s otevřeným kruhem vzorce Ia-1 je možno vyrábět z laktonové sloučeniny vzorce I-1 konvenčními hydrolytickými postupy, jako například za použití hydroxidu sodného v methanolu, hydroxidu sodného ve směsi tetrahydrofuranu a vody apod.

V dihydroxykyselinové formě s otevřeným kruhem reaguje sloučenina podle vynálezu tak, že vytváří soli s farmaceuticky vhodnými kovovými nebo aminovými kationty odvozenými od organických a anorganických bází. Pod označením „farmaceuticky vhodná sůl kovu“ se rozumějí soli utvořené se sodnými, draselnými, vápenatými, hořečnatými, hlinitými, zinečnatými ionty a ionty železa. Pod označením „farmaceuticky vhodné aminové soli“ se rozumějí soli s amoniakem a organickými dusíkatými bázemi, které jsou dostatečně silné, aby vytvořily soli s karboxylovými kyselinami. Báze, které jsou užitečné pro tvorbu farmaceuticky vhodných netoxických adičních solí s bázemi sloučeniny podle vynálezu, tvoří třídu, jejíž vymezení je odborníkům v tomto oboru zřejmé.

Sloučeninu podle vynálezu ve formě volné dihydroxykyseliny je možno regenerovat ze solné formy tak, že se sůl uvede do styku se zředěným vodným roztokem kyseliny, jako například kyseliny chlorovodíkové.

Sloučeninu podle vynálezu ve formě laktonové sloučeniny je možno regenerovat tak, že se sloučenina podle vynálezu ve formě volné dihydroxykyseliny rozpustí v inertním rozpouštědle, jako je například toluen, benzen, ethylacetát apod., při teplotě asi od 0 °C přibližně do teploty varu použitého rozpouštědla, obvykle, ale nikoliv nutně, za současného odstraňování vznikající vody. Obvykle, ale nikoliv nutně se přitom používá silně kyselých katalyzátorů, jako je koncentrovaná kyselina chlorovodíková apod.

Adiční soli s bázemi se mohou odlišovat od volné kyselinové formy sloučeniny podle tohoto vynálezu v takových fyzikálních vlastnostech, jako je rozpustnost a teplota tání, ale jinak se pro účely tohoto vynálezu považují za ekvivalentní formě v podobě volné kyseliny.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou vyskytovat v solvatované nebo nesolvatované formě a pro účely tohoto vynálezu jsou všechny tyto formy považovány za ekvivalentní.

Sloučenina vzorce I-1 popsaná výše obsahuje dvě asymetrická uhlíková centra, jedno ve 4-hydroxy poloze pyran-2-onového kruhu a druhé v 6-poloze pyran-2-onového kruhu, kde je připojena alkylpyrrolová skupina. Tato asymetrie se projevuje existencí čtyř možných isomerů, z nichž dva jsou 4R,6S a 4S,6R-isomery a zbývající dva jsou 4R,6R a 4S,6S-isomery. Přednostním isomerem sloučeniny vzorce I-1 je isomer 4R,6R.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují přednostní alternativy výroby sloučenin podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

### Příklady provedení vynálezu

15

#### Příklad 1

Hemivápenatá sůl [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny

20

Stupeň 1: Příprava (R)-6-kyano-5-hydroxy-3-oxo-N,N-difenylhexanamidu

K na -10 °C ochlazenému roztoku N,N-difenyacetamidu (211 g, 1,0 mol) v tetrahydrofuranu (1 litr) se za míchání pomalu přidá roztok lithiumpdiisopropylamidu ve směsi tetrahydrofuranu a heptanu (0,5 litru, 2M), přičemž se teplota směsi udržuje na -10 až -5 °C. Směs se 30 minut míchá při teplotě 0 až 20 °C. K takto připravenému aniontu se přidá ethylester (R)-4-kyano-3-hydroxymásečné kyseliny (Brower, supra) (40 g, 0,25 mol), jako roztok ve 200 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 30 minut při -5 až -20 °C a přidá se ke 2,2N vodné kyselině chlorovodíkové (1 litr). Vodná fáze se extrahuje 500 ml ethylacetátu, vodná fáze se oddělí a reextrahuje 100 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se surový (R)-6-kyano-5-hydroxy-3-oxo-N,N-difenylhexanamid, který se neizoluje. Malý vzorek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 60 : 4, jako mobilní fáze. Získá se olej.

Spektroskopie na základě protonové nukleární magnetické rezonance (<sup>1</sup>H NMR): (aceton-d<sub>6</sub>) δ 2,02 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 7,2 – 7,4 (m, 10H).

Molekulová hmotnost: 322

Plynová chromatografie/hmotnostní spektroskopie (GC/MS): 322, 169, 154, 141, 128, 115, 77, 65, 51, 39, 32.

Stupeň 2: Příprava [R-(R\*,R\*)]-6-kyano-3,5-dihydroxy-N,N-difenylhexanamidu

Surový (R)-6-kyano-5-hydroxy-3-oxo-N,N-difenylhexanamid, asi 0,2 mol, se pod atmosférou dusíku rozpustí v tetrahydrofuranu (200 ml) a methanolu (100 ml). Roztok se ochladí na -20 °C a přidá se k němu 50% roztok methoxydiethylboranu v tetrahydrofuranu (105 ml). Reakční směs se ochladí na -78 °C a během 30 minut se k ní přidá natriumborhydrid (24 g, 0,63 mol). Teplota reakční směsi se 5 hodin udržuje na -78 °C, poté se směs ohřeje na teplotu místnosti a nechá 10 hodin stát pod atmosférou dusíku. Reakční směs se rozloží přidávkou kyseliny octové (40 ml) a destilací za sníženého tlaku zkoncentruje na olej. Zbytek se rozpustí v methanolu (400 ml), roztok se zkoncentruje destilací za sníženého tlaku, zbytek se znovu rozpustí v methanolu (300 ml) a zkoncentruje destilací za sníženého tlaku na žlutý olej. Olej se vyjme do ethylacetátu

(300 ml), promyje deionizovanou vodou (500 ml). Ethylacetátový roztok se zkoncentruje destilací za sníženého tlaku, čímž se získá [R-(R\*,R\*)]-6-kyano-3,5-dihydroxy-N,N-difenylhexanamid ve formě oleje, kterého se použije bez dalšího přečištění. Malý vzorek tohoto oleje se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 60 : 40, jako mobilní fáze.

$^1\text{H}$  NMR: ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,6 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,4 (s, 1H), 4,8 (s, 1H), 7,1  $\rightarrow$  7,5 (m, 10H).

Molekulová hmotnost: 324

GC/MS m/e: 324, 307, 284, 266, 240, 212, 186, 170, 158, 130, 112.

Stupeň 3: Příprava (4R-cis)-6-(kyanomethyl)-2,2-dimethyl-N,N-difenyl-1,3-dioxan-4-acetamidu

Surový [R-(R\*,R\*)]-6-kyano-3,5-dihydroxy-N,N-difenylhexanamid, asi 0,18 mol, se rozpustí ve 2,2-dimethoxypropanu (160 ml, 1,5 mol) a acetonu (300 ml). K roztoku se přidá methansulfonová kyselina (0,5 ml) a roztok se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se rozloží přidávkou vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného (800 ml) a ethylacetátu (500 ml). Ethylacetátový roztok se zkoncentruje destilací za sníženého tlaku. Získá se 62,5 g (4R-cis)-6-(kyanomethyl)-2,2-dimethyl-N,N-difenyl-1,3-dioxan-4-acetamidu ve formě špinavě bílé krystalické pevné látky o teplotě tání 98 až 100 °C (nekorigováno).

$^1\text{H}$  NMR: ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37b (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,82 (d, 1H,  $J = 13$  Hz), 2,33 (dd, 1H,  $J = 16$  Hz), 2,48 (d, 1H,  $J = 6$  Hz), 2,60 (dd, 1H,  $J = 16, 6$  Hz), 4,0–4,2 (m, 2H), 4,4–4,6 (m, 2H), 7,0–7,5 (m, 10H).

Molekulová hmotnost: 364

GC/MS m/e: 364, 349, 307, 289, 196, 169, 154, 138, 93, 77, 59, 43.

Stupeň 4: Příprava (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-N,N-difenyl-1,3-dioxan-4-acetamidu

Roztok (4R-cis)-6-(kyanomethyl)-2,2-dimethyl-N,N-difenyl-1,3-dioxan-4-acetamidu (10,0 g, 0,027 mol) v methanolu (150 ml) s obsahem bezvodého amoniaku (2,25 g) se v třepaném Parrově hydrogenačním zařízení za přítomnosti suspenze Raneyova niklu A-7000 (3,8 g) nechá reagovat s plynným vodíkem při teplotě 30 °C. Po 3 hodinách skončí absorpce vodíku, směs se ochladí na 20 °C, stávající atmosféra se odvětrá a nahradí dusíkem. Suspenze se přefiltruje přes celit a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 9,5 g (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-N,N-difenyl-1,3-dioxan-4-acetamidu ve formě oleje.

$^1\text{H}$  NMR: ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,23 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 7,37 (s, 10H).

Stupeň 5: Příprava (4R-cis)-1-[2-[6-[2-(difenylamino)-2-oxoethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]ethyl]-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-difenyl-1H-pyrrol-3-karboxamidu

Tříhrdlá baňka o objemu 500 ml se propláchne dusíkem a naplní 4-fluoro- $\alpha$ -(2-methyl-1-oxopropyl)-gamma-oxo-N, $\beta$ -difenylbenzenbutanamidem (Baumann, supra) (13,6 g, 0,032 mol), (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-N,N-difenyl-1,3-dioxan-4-acetamidem (10,0 g, 0,027 mol), heptanem (100 ml), kyselinou pivalovou (3 g), tetrahydrofuranem (50 ml)

a toluenem (60 ml). Směs se zahřívá 48 hodin ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a zředí toluenem (300 ml). Roztok se promyje 0,5N vodným roztokem hydroxidu sodného (150 ml) a poté 0,5N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (250 ml) a destilací za sníženého tlaku zkoncentruje na pěnu. Získaného produktu, (4R-cis)-1-[2-[6-[2-(difenylamino)-2-oxoethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]ethyl]-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-difenyl-1H-pyrrol-3-karboxamidu, se použije bez dalšího čištění v dalším stupni.

Infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací (FTIR) (KBr): 3450, 2860, 1650, 1620  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR: (DMSO):  $\delta$  1,27, (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,29, (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 7,0 – 7,4 (m, 24H).

Stupeň 6: Příprava [R-(R\*,R\*)]-5-(4-fluorfenyl)- $\beta$ , $\delta$ -dihydroxy-2-(1-methylethyl)-N,N,4-trifenyl-3-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanamidu

(4R-cis)-1-[2-[6-[2-(difenylamino)-2-oxoethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]ethyl]-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-difenyl-1H-3-karboxamid se rozpustí v methanolu (300 ml). K roztoku se přidá 1,0N kyselina chlorovodíková (100 ml) a směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Filtrací se izoluje bílá krystalická pevná látka, [R-(R\*,R\*)]-5-(4-fluorfenyl)- $\beta$ , $\delta$ -dihydroxy-2-(1-methylethyl)-N,N,4-trifenyl-3-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanamid, o teplotě tání 228,5 až 232,9 °C (nekorigováno).

FTIR (KBr): 3400 (široký), 2850, 1640  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR: ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,50 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,8 – 1,95 (s, 6H), 2,0 – 2,17 (m, 8H), 3,70 (s, 1H), 7,1 – 7,4 (m, 24H), 11,16 (s, 2H).

Stupeň 7: Příprava sodné soli [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenyl)- $\beta$ , $\delta$ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny

Tříhrdlá baňka o objemu 500 ml se propláchne dusíkem a naplní [R-(R\*,R\*)]-5-(4-fluorfenyl)- $\beta$ , $\delta$ -dihydroxy-2-(1-methylethyl)-N,N,4-trifenyl-3-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanamidem (4,0 g), methanolem (30 ml) a 2,0N vodným roztokem hydroxidu sodného (60 ml). Směs se 4 hodiny zahřívá na 70 °C a poté ochladí na teplotu místnosti. Bílá pevná látka se odfiltruje a zahodí. Filtrát se promyje terc.-butylmethyletherem. Vodná fáze se okyslí přidávkem 2N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové na pH 2 a extrahuje terc.butylmethyletherem. Organická fáze se oddělí, smíchá s vodou (200 ml) a methanolem (20 ml). Směs se přidávkem 2N vodného roztoku hydroxidu sodného zalkalizuje na pH 12. Vodná fáze se promyje terc.butylmethyletherem (50 ml) a vodou (100 ml). Vodná fáze obsahuje sodnou sůl [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenyl)- $\beta$ , $\delta$ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny.

Stupeň 8: Příprava hemivápenaté soli [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenyl)- $\beta$ , $\delta$ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny

V oddělené 200 ml kádince se rozpustí octan vápenatý (1,2 g, 7 mmol) ve vodě (20 ml). Tento roztok octanu vápenatého se přidá k roztoku sodné soli [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenyl)- $\beta$ , $\delta$ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Výsledný roztok se asi 3 hodiny chladí na 10 °C. Bílá pevná látka se oddělí filtrací, promyje chladnou vodou a potvrdí se jako hemivápenatá sůl [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenyl)- $\beta$ , $\delta$ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-

[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny pomocí porovnání retenčních dob při vysoce výkonné kapalinové chromatografii.

Podmínky HPLC:

- 5 Sloupec: Ultramex CI8, 5u (250 x 4,6 mm)  
 Mobilní fáze: 22% MeCN: 12% THF: 66% 0,05 M  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  pH = 5 pomocí  $\text{NH}_4\text{OH}$   
 Průtoková rychlost: 1,5 mm/min  
 Detektor: 254 nm  
 10 Retenční doba: 44,9 – 45,1

## Příklad 2

- 15 Hemivápenatá sůl  $[\text{R}-(\text{R}^*, \text{R}^*)]-2-(4\text{-fluorfenyl})-\beta, \delta\text{-dihydroxy}-5-(1\text{-methylethyl})-3\text{-fenyl}-4-[(\text{fenylamino})\text{karbonyl}]-1\text{H-pyrrol-1-heptanové kyseliny}$

Příprava (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-N,N-bis-(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-acetamidu

- 20 Roztok N,N-bis(fenylmethyl)acetamidu (který se vyrobí tak, že se N,N-bis(fenylmethyl)amin a acetylchlorid v toluenu 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku) (120 g, 0,5 mol) v tetrahydrofuranu (0,5 litru) se ochladí na  $-10^\circ\text{C}$ . K tomuto roztoku se za míchání pomalu přidá roztok lithiumdiiisopropylamidu ve směsi tetrahydrofuranu a heptanu (0,25 litru, 2M), přičemž teplota  
 25 se udržuje na  $-30$  až  $-45^\circ\text{C}$ . Směs se míchá 30 minut při  $-20$  až  $-30^\circ\text{C}$  a poté se k ní přidá ethylester (R)-4-kyano-3-hydroxymásečné kyseliny (Brower, supra) (20 g, 0,125 mol) ve formě roztoku ve 200 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 30 minut při  $-35$  až  $-20^\circ\text{C}$  a přidá se k 2,2N vodnému roztoku kyseliny chlorovodíkové (0,5 litru). Vodná fáze se extrahuje 300 ml ethylacetátu, vodná fáze se oddělí a reextrahuje 100 ml ethylacetátu, extrakty se spojí  
 30 a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se surový (R)-6-kyano-5-hydroxy-3-oxo-N,N-bis(fenylmethyl)hexanamid ve formě oleje. Tento olej, asi 0,1 mol, se pod atmosférou dusíku rozpustí v tetrahydrofuranu (200 ml) a methanolu (100 ml). Roztok se ochladí na  $-20^\circ\text{C}$  a přidá se k němu 50% roztok methoxydiethylboranu v tetrahydrofuranu (50 ml). Reakční směs se ochladí na  $-78^\circ\text{C}$  a během 30 minut se k ní přidá natriumborhydrid (12 g, 0,32 mol). Teplota  
 35 reakční směsi se 5 hodin udržuje na  $-78^\circ\text{C}$ , směs se poté ohřeje na teplotu místnosti a nechá 10 hodin stát pod atmosférou dusíku. Reakční směs rozloží přídavkem kyseliny octové (20 ml) a zkoncentruje destilací za sníženého tlaku na olej. Zbytek se rozpustí v methanolu (300 ml), zkoncentruje destilací za sníženého tlaku, znovu rozpustí v methanolu (300 ml) a opět zkoncentruje destilací za sníženého tlaku. Získá se žlutý olej, který se vyjme do ethylacetátu  
 40 (300 ml) a promyje deionizovanou vodou (300 ml). Ethylacetátový roztok se zkoncentruje destilací za sníženého tlaku. Získá se surový  $[\text{R}-(\text{R}^*, \text{R}^*)]-6\text{-kyano-3,5-dihydroxy-N,N-bis(fenylmethyl)hexanamid}$  ve formě oleje, kterého se použije dále bez dalšího čištění.

Molekulová hmotnost: 352

- 45 GC/MS m/e: 352, 197, 179, 120, 106, 91, 77, 65, 51, 39.

- Surový olej, asi 0,09 mol, se rozpustí ve 2,2-dimethoxypropanu (100 ml, 1,0 mol) a acetonu (200 ml). Ke směsi se přidá methansulfonová kyselina (0,4 ml) a roztok se míchá 2 hodiny při  
 50 teplotě místnosti. Reakční směs se rozloží přídavkem vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (500 ml) a ethylacetátu (300 ml). Ethylacetátový roztok se zkoncentruje destilací za sníženého tlaku. Získá se 32,1 g (4R-cis)-6-(kyanomethyl)-2,2-dimethyl-N,N-bis(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-acetamidu ve formě oleje.

Molekulová hmotnost: 392

GC/MS m/e: 392, 239, 196, 148, 106, 91, 79, 65, 43, 32.

5 Roztok (4R-cis)-6-(kyanomethyl)-2,2-dimethyl-N,N-bis(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-acet-  
amidu (10,0 g, 0,025 mol) v methanolu (150 ml) s obsahem bezvodého amoniaku (2,25 g) se  
v třepaném Parrově hydrogenačním zařízení při 30 °C za přítomnosti suspenze Raneyova niklu  
A-7000 (3,7 g) nechá reagovat s plynným vodíkem. Po 3 hodinách skončí absorpce vodíku, směs  
10 se ochladí na 20 °C, stávající atmosféra se odvětrá a nahradí dusíkem. Suspenze se přefiltruje  
přes celit a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 9,4 g (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-  
2,2-dimethyl-N,N-bis(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-acetamidu ve formě oleje.

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 1,26 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,23 (m,  
15 2H), 3,35 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 4,52 (m, 4H), 7,3 – 7,5 (s, 10H).

Způsobem popsaným v příkladu 1 se (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-N,N-bis(fenyl-  
methyl)-1,3-dioxan-4-acetamid převede na [R-(R\*,R\*)]-5-(4-fluorfenyl)-β,δ-dihydroxy-2-  
(1-methylethyl)-4-fenyl-3-[(fenylamino)karbonyl]-N,N-bis(fenylmethyl)-1H-pyrrol-1-  
20 heptanamid a tato sloučenina dále na hemivápenatou sůl [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenyl)-β,δ-  
dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové ky-  
seliny.

### 25 Příklad 3

Hemivápenatá sůl [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-  
4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny

### 30 Příprava (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-N,N-diethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetamidu

Roztok N,N-diethylacetamidu (který se vyrobí tak, že se N,N-diethylamin a acetylchlorid  
2 hodiny zahřívají v toluenu ke zpětnému toku) (28,75 g, 0,25 mol) v tetrahydrofuranu  
(0,25 litru) se ochladí na -10 °C. K tomuto roztoku se za míchání pomalu přidá roztok  
35 lithiumdiisopropylamidu ve směsi tetrahydrofuranu a heptanu (0,125 litru, 2M), přičemž teplota  
se udržuje na -10 až -5 °C. Směs se míchá 30 minut při -20 až -0 °C a poté se k ní přidá  
ethylester (R)-4-kyano-3-hydroxymásečné kyseliny (Brower, supra) (10 g, 0,06 mol) ve formě  
roztoku ve 200 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 30 minut při -5 až -20 °C a přidá se  
k 2,2N vodnému roztoku kyseliny chlorovodíkové (0,25 litru). Vodná fáze se extrahuje 300 ml  
40 ethylacetátu, vodná fáze se oddělí a reextrahuje 50 ml ethylacetátu, extrakty se spojí a zkon-  
centrují za sníženého tlaku. Získá se surový (R)-6-kyano-N,N-diethyl-5-hydroxy-3-oxohexan-  
amid ve formě oleje.

Molekulová hmotnost: 226

45 GC/MS m/e: 226, 157, 140, 114, 72, 58, 32.

Tento olej, asi 0,05 mol, se pod atmosférou dusíku rozpustí v tetrahydrofuranu (200 ml)  
a methanolu (100 ml). Roztok se ochladí na -20 °C a přidá se k němu 50% roztok methoxy-  
50 diethylboranu v tetrahydrofuranu (30 ml). Reakční směs se ochladí na -78 °C a během 30 minut  
se k ní přidá natriumborhydrid (6 g, 0,15 mol). Teplota reakční směsi se 5 hodin udržuje na  
-78 °C, poté se směs ohřeje na teplotu místnosti a nechá 10 hodin stát pod atmosférou dusíku.  
Reakční směs rozloží přídavkem kyseliny octové (10 ml) a zkoncentruje destilací za sníženého

tlaku na olej. Zbytek se rozpustí v methanolu (200 ml), zkoncentruje destilací za sníženého tlaku, znovu rozpustí v methanolu (250 ml) a opět zkoncentruje destilací za sníženého tlaku. Získá se žlutý olej, který se vyjme do ethylacetátu (300 ml) a promyje deionizovanou vodou (300 ml). Ethylacetátový roztok se zkoncentruje destilací za sníženého tlaku. Získá se surový [R-(R\*,R\*)]-6-kyano-N,N-diethyl-3,5-dihydroxyhexanamid ve formě oleje, kterého se použije dále bez dalšího čištění.

Molekulová hmotnost: 228

GC/MS m/e: 228, 168, 100, 72, 43.

Tento olej, asi 0,05 mol, se rozpustí ve 2,2-dimethoxypropanu (50 ml, 0,5 mol) a acetonu (100 ml). Ke směsi se přidá methansulfonová kyselina (0,3 ml) a roztok se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se rozloží přidávkou vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (300 ml) a ethylacetátu (300 ml). Ethylacetátová fáze se zkoncentruje destilací za sníženého tlaku. Získá se 12,4 g (4R-cis)-6-(kyanomethyl)-N,N-diethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetamidu ve formě oleje.

Molekulová hmotnost: 268

GC/MS m/e: 268, 253, 210, 170, 100, 72, 43.

Roztok (4R-cis)-6-(kyanomethyl)-N,N-diethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetamidu (10,0 g, 0,037 mol) v methanolu (220 ml) s obsahem bezvodého amoniaku (3,25 g) se v třepaném Parrově hydrogenačním zařízení při 30 °C za přítomnosti suspenze Raneyova niklu A-7000 (4,2 g) nechá reagovat s plynným vodíkem. Po 3 hodinách skončí absorpce vodíku, směs se ochladí na 20 °C, stávající atmosféra se odvětrá a nahradí dusíkem. Suspenze se přefiltruje přes celit a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 9,2 g (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-N,N-diethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetamidu ve formě oleje.

Způsobem popsaným v příkladu 1 se (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-N,N-diethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetamid převede na [R-(R\*,R\*)]-N,N-diethyl-5-(4-fluorfenyl)-β,δ-dihydroxy-2-(1-methylethyl)-4-fenyl-3-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanamid a tato sloučenina dále na hemivápenatou sůl [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny.

#### Příklad 4

Hemivápenatá sůl [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny

Příprava (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-N-butyl-N,2,2-trimethyl-1,3-dioxan-4-acetamidu

Roztok N,N-n-butylmethylacetamidu (který se vyrobí tak, že se N,N-n-butylmethylamin a acetylchlorid 2 hodiny zahřívají v toluenu ke zpětnému toku) (65 g, 0,5 mol) v tetrahydrofuranu (0,5 litru) se ochladí na -10 °C. K tomuto roztoku se za míchání pomalu přidá roztok lithiundiisopropylamidu ve směsi tetrahydrofuranu a heptanu (0,25 litru, 2M), přičemž teplota se udržuje na -40 až -50 °C. Směs se míchá 30 minut při -20 až -30 °C a poté se k ní přidá ethylester (R)-4-kyano-3-hydroxymáselné kyseliny (Brower, supra) (20 g, 0,125 mol) ve formě roztoku ve 200 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 30 minut při -25 až -20 °C a přidá se k 2,2N vodnému roztoku kyseliny chlorovodíkové (0,5 litru). Vodná fáze se extrahuje 300 ml ethylacetátu, vodná fáze se oddělí a reextrahuje 100 ml ethylacetátu, extrakty se spojí

a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se surový (R)-N-butyl-6-kyano-5-hydroxy-N-methyl-3-oxohexanamid ve formě oleje.

5 Tento olej, asi 0,1 mol, se pod atmosférou dusíku rozpustí v tetrahydrofuranu (200 ml) a methanolu (100 ml). Roztok se ochladí na  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a přidá se k němu 50% roztok methoxydiethylboranu v tetrahydrofuranu (50 ml). Reakční směs se ochladí na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a během 30 minut se k ní přidá natriumborhydrid (12 g, 0,32 mol). Teplota reakční směsi se 5 hodin udržuje na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , poté se směs ohřeje na teplotu místnosti a nechá 10 hodin stát pod atmosférou dusíku. Reakční směs rozloží přidavkem kyseliny octové (20 ml) a zkoncentruje destilací za sníženého tlaku na olej. Zbytek se rozpustí v methanolu (300 ml), zkoncentruje destilací za sníženého tlaku, znovu rozpustí v methanolu (300 ml) a opět zkoncentruje destilací za sníženého tlaku. Získá se žlutý olej, který se vyjme do ethylacetátu (300 ml) a promyje deionizovanou vodou (300 ml). Ethylacetátový roztok se zkoncentruje destilací za sníženého tlaku. Získá se surový [R-(R\*,R\*)]-N-butyl-6-kyano-3,5-dihydroxy-N-methylhexanamid ve formě oleje, kterého se 15 použije dále bez dalšího čištění.

Tento olej, asi 0,1 mol, se rozpustí ve 2,2-dimethoxypropanu (100 ml, 1,0 mol) a acetonu (200 ml). Ke směsi se přidá methansulfonová kyselina (0,5 ml) a roztok se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se rozloží přidavkem vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (400 ml) a ethylacetátu (300 ml). Ethylacetátový roztok se zkoncentruje destilací za sníženého tlaku. Získá se 26,5 g (4R-cis)-N-butyl-6-(kyanomethyl)-N,2,2-trimethyl-1,3-dioxan-4-acetamidu ve formě oleje.

Molekulová hmotnost: 282

25 GC/MS m/e: 282, 267, 207, 184, 154, 114, 87, 57, 44.

Roztok tohoto nitrilu (10,0 g, 0,035 mol) v methanolu (183 ml) s obsahem bezvodého amoniaku (2,75 g) se v třepaném Parrově hydrogenacním zařízení při  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  za přítomnosti suspenze Raneyova niklu A-7000 (4,2 g) nechá reagovat s plynným vodíkem. Po 3 hodinách skončí absorpce vodíku, směs se ochladí na  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , stávající atmosféra se odvětrá a nahradí dusíkem. Suspenze se přefiltruje přes celit a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 9,25 g (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-N-butyl-N,2,2-trimethyl-1,3-dioxan-4-acetamidu ve formě oleje.

35 Způsobem popsaným v příkladu 1 se (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-N-butyl-N,2,2-trimethyl-1,3-dioxan-4-acetamid převede na [R-(R\*,R\*)]-N-butyl-5-(4-fluorfenyl)- $\beta,\delta$ -dihydroxy-N-methyl-2-(1-methylethyl)-4-fenyl-3-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanamid a tato sloučenina dále na hemivápenatou sůl [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenyl)- $\beta,\delta$ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny.

#### Příklad 5

45 Hemivápenatá sůl [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenyl)- $\beta,\delta$ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny

Příprava (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-N-(1,1-dimethylethyl)-2,2-dimethyl-N-(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-acetamidu

50 Roztok N-1,1-dimethylethyl-N-fenylmethylacetamidu (který se vyrobí tak, že se N-1,1-dimethylethyl-N-fenylmethylamin a acetylchlorid 2 hodiny zahřívají v toluenu ke zpětnému toku) (102,5 g, 0,5 mol) v tetrahydrofuranu (0,5 litru) se ochladí na  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . K tomuto roztoku se za míchání pomalu přidá roztok lithiundiisopropylamidu ve směsi tetrahydrofuranu a heptanu

(0,25 litru, 2M), přičemž teplota se udržuje na  $-40$  až  $-50$  °C. Směs se míchá 30 minut při  $-20$  až  $-30$  °C a poté se k ní přidá ethylester (R)-4-kyano-3-hydroxymásečné kyseliny (Brower, supra) (20 g, 0,125 mol) ve formě roztoku ve 200 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 30 minut při  $-25$  až  $-20$  °C a přidá se k 2,2N vodnému roztoku kyseliny chlorovodíkové (0,5 litru). Vodná fáze se extrahuje 300 ml ethylacetátu, vodná fáze se oddělí a reextrahuje 100 ml ethylacetátu, extrakty se spojí a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se surový (R)-6-kyano-N-(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxy-3-oxo-N-(fenylmethyl)hexanamid ve formě oleje.

Tento olej, asi 0,1 mol, se pod atmosférou dusíku rozpustí v tetrahydrofuranu (150 ml) a methanolu (80 ml). Roztok se ochladí na  $-20$  °C a přidá se k němu 50% roztok methoxydiethylboranu v tetrahydrofuranu (75 ml). Reakční směs se ochladí na  $-78$  °C a během 30 minut se k ní přidá natriumborhydrid (12 g, 0,32 mol). Teplota reakční směsi se 5 hodin udržuje na  $-78$  °C, poté se směs ohřeje na teplotu místnosti a nechá 10 hodin stát pod atmosférou dusíku. Reakční směs rozloží přídavkem kyseliny octové (20 ml) a zkoncentruje destilací za sníženého tlaku na olej. Zbytek se rozpustí v methanolu (300 ml), zkoncentruje destilací za sníženého tlaku, znovu rozpustí v methanolu (200 ml) a opět zkoncentruje destilací za sníženého tlaku. Získá se žlutý olej, který se vyjme do ethylacetátu (300 ml) a promyje deionizovanou vodou (300 ml). Ethylacetátový roztok se zkoncentruje destilací za sníženého tlaku. Získá se surový [R-(R\*,R\*)]-6-kyano-N-(1,1-dimethylethyl)-3,5-dihydroxy-N-(fenylmethyl)hexanamid ve formě oleje, kterého se použije dále bez dalšího čištění.

Molekulová hmotnost: 318

GC/MS m/e: 318, 299, 261, 243, 220, 204, 178, 148, 106, 91, 65, 57, 41.

Tento olej, asi 0,09 mol, se rozpustí ve 2,2-dimethoxypropanu (100 ml, 1,0 mol) a acetonu (200 ml). Ke směsi se přidá methansulfonová kyselina (0,5 ml) a roztok se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se rozloží přídavkem vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (400 ml) a ethylacetátu (300 ml). Ethylacetátový roztok se zkoncentruje destilací za sníženého tlaku. Získá se 27,6 g (4R-cis)-6-(kyanomethyl)-N-(1,1-dimethylethyl)-2,2-dimethyl-N-(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-acetamidu ve formě oleje.

Roztok tohoto nitrilu (5,0 g, 0,012 mol) v methanolu (70 ml) s obsahem bezvodého amoniaku (1,05 g) se v třepaném Parrově hydrogenacním zařízení při 30 °C za přítomnosti suspenze Raneyova niklu A-7000 (2,5 g) nechá reagovat s plynným vodíkem. Po 3 hodinách skončí absorpce vodíku, směs se ochladí na 20 °C, stávající atmosféra se odvětrá a nahradí dusíkem. Suspenze se přefiltruje přes celit a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 4,2 g (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-N-(1,1-dimethylethyl)-2,2-dimethyl-N-(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-acetamidu ve formě oleje.

Molekulová hmotnost: 358

GC/MS m/e: 358, 343, 301, 287, 260, 243, 227, 204, 176, 148, 132, 91, 84, 57, 43.

Způsobem popsáním v příkladu 1 se (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-N-(1,1-dimethylethyl)-2,2-dimethyl-N-(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-acetamid převede na [R-(R\*,R\*)]-N-(1,1-dimethylethyl)-5-(4-fluorfenyl)- $\beta,\delta$ -dihydroxy-2-(1-methylethyl)-4-fenyl-3-[(fenylamino)karbonyl]-N-(fenylmethyl)-1H-pyrrol-1-heptanamid a tato sloučenina dále na hemivápenatou sůl [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenyl)- $\beta,\delta$ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny.

## Příklad 6

Hemivápenatá sůl  $[R-(R^*,R^*)]-2-(4\text{-fluorfenyl})-\beta,\delta\text{-dihydroxy}-5-(1\text{-methylethyl})-3\text{-fenyl}-4-[(\text{fenylamino})\text{karbonyl}]-1H\text{-pyrrol}-1\text{-heptanové kyseliny}$

5

Příprava (4R-cis)-1-[[6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetyl]piperidinu

10 Roztok 1-acetyl-piperidinu (127 g, 1,0 mol) v tetrahydrofuranu (1 litr) se ochladí na  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . K tomuto roztoku se za míchání pomalu přidá roztok lithiumpyridylamidu ve směsi tetrahydrofuranu a heptanu (0,5 litru, 2M), přičemž teplota se udržuje na  $-40$  až  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Směs se  
míchá 30 minut při  $-20$  až  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  a poté se k ní přidá ethylester (R)-4-kyano-3-  
hydroxymásečné kyseliny (Brower, supra) (40 g, 0,25 mol) ve formě roztoku ve 200 ml  
tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 30 minut při  $-25$  až  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a přidá se k 2,2N vodnému  
15 roztoku kyseliny chlorovodíkové (1 litr). Vodná fáze se extrahuje 500 ml ethylacetátu, vodná  
fáze se oddělí a reextrahuje 100 ml ethylacetátu, extrakty se spojí a zkoncentrují za sníženého  
tlaku. Získá se surový (R)-epsilon-hydroxy- $\alpha,\gamma$ -dioxo-1-piperidinheptannitril ve formě  
oleje.

20 Tento olej, asi 0,2 mol, se pod atmosférou dusíku rozpustí v tetrahydrofuranu (200 ml)  
a methanolu (100 ml). Roztok se ochladí na  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a přidá se k němu 50% roztok methoxy-  
diethylboranu v tetrahydrofuranu (105 ml). Reakční směs se ochladí na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a během 30 minut  
se k ní přidá natriumborhydrid (24 g, 0,63 mol). Teplota reakční směsi se 5 hodin udržuje na  
 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , poté se směs ohřeje na teplotu místnosti a nechá 10 hodin stát pod atmosférou dusíku.  
25 Reakční směs rozloží přídavkem kyseliny octové (40 ml) a zkoncentruje destilací za sníženého  
tlaku na olej. Zbytek se rozpustí v methanolu (400 ml), zkoncentruje destilací za sníženého tlaku,  
znovu rozpustí v methanolu (300 ml) a opět zkoncentruje destilací za sníženého tlaku. Získá se  
žlutý olej, který se vyjme do ethylacetátu (300 ml) a promyje deionizovanou vodou (500 ml).  
Ethylacetátový roztok se zkoncentruje destilací za sníženého tlaku. Získá se surový  $[R-(R^*,R^*)]-\gamma,\epsilon\text{-dihydroxy}-\alpha\text{-oxo}-1\text{-piperidinheptannitril}$  ve formě oleje, kterého se  
30 použije dále bez dalšího čištění.

Molekulová hmotnost: 318

GC/MS m/e: 318, 299, 261, 243, 220, 204, 178, 148, 106, 91, 65, 57, 41.

35

Tento olej, asi 0,18 mol, se rozpustí ve 2,2-dimethoxypropanu (160 ml, 1,5 mol) a acetonu  
(300 ml). Ke směsi se přidá methansulfonová kyselina (0,5 ml) a roztok se míchá 2 hodiny při  
teplotě místnosti. Reakční směs se rozloží přídavkem vodného roztoku hydrogenuhličitanu  
sodného (800 ml) a ethylacetátu (500 ml). Ethylacetátový roztok se zkoncentruje destilací za  
40 sníženého tlaku. Získá se 47,5 g (4R-cis)-1-[[6-(2-kyanoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-  
yl]acetyl]piperidinu ve formě oleje.

Molekulová hmotnost: 280

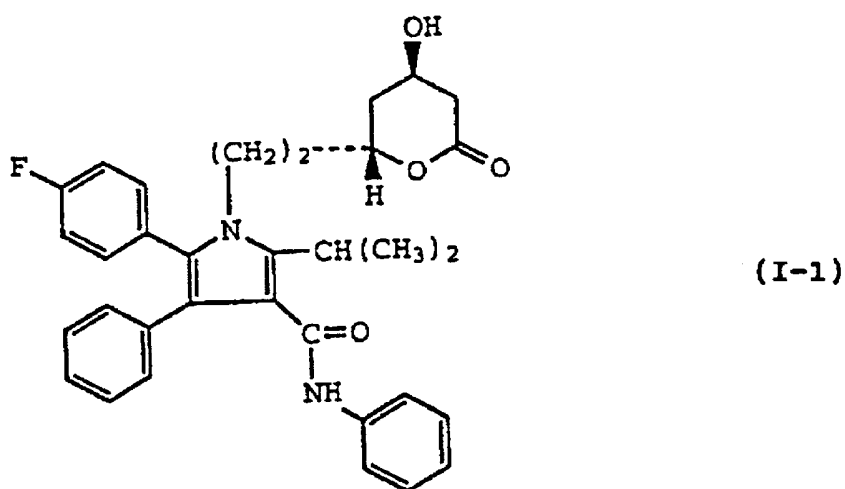
45 GC/MS m/e: 280, 265, 240, 222, 205, 182, 164, 154, 127, 112, 96, 84, 69, 43, 32.

Roztok tohoto nitrilu (5,0 g, 0,017 mol) v methanolu (100 ml) s obsahem bezvodého amoniaku  
(1,5 g) se v třepaném Parrově hydrogenčním zařízení při  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  za přítomnosti suspenze  
Raneyova niklu A-7000 (3,8 g) nechá reagovat s plynným vodíkem. Po 3 hodinách skončí  
50 absorpce vodíku, směs se ochladí na  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , stávající atmosféra se odvětrá a nahradí dusíkem.  
Suspenze se přefiltruje přes celit a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 4,2 g (4R-  
cis)-1-[[6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetyl]piperidinu ve formě oleje.

Způsobem popsaným v příkladu 1 se (4R-cis)-1-[[6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetyl]piperidin převede na [R-(R\*,R\*)]-1-[3,5-dihydroxy-7-oxo-7-(1-piperidyl)-heptyl]-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N-4-difenyl-1H-pyrrol-3-karboxamid a tato sloučenina dále na hemivápenatou sůl [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny.

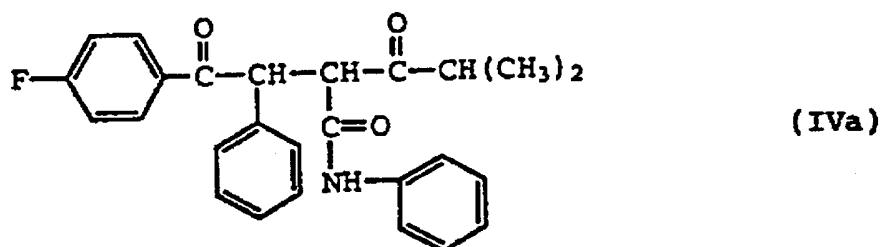
## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onu vzorce I-1

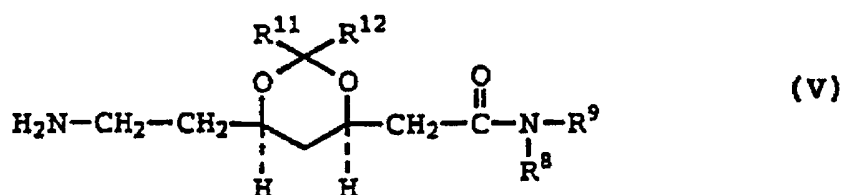


a dihydroxykyseliny odvozené od sloučeniny vzorce I-1 otevřením laktonového kruhu a jejích farmaceuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se

- a) sloučenina vzorce IVa



nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V



kde

$R^8$  a  $R^9$  nezávisle představuje vždy alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cyklopropylskupinu, cyklobutylskupinu, cyklopentylskupinu, cyklohexylskupinu, benzylskupinu nebo fenylskupinu nebo

$R^8$  a  $R^9$  dohromady představují skupinu vzorce

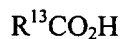
$-(CH_2)_4-$ ,  
 $-(CH_2)_5-$ ,  
 $-(CH(R^{10})-CH_2)_3-$ ,  
 $-(CH(R^{10})-CH_2)_4-$ ,  
 $-(CH(R^{10})-(CH_2)_2-CH(R^{10}))-$ ,  
 $-(CH(R^{10})-(CH_2)_3-CH(R^{10}))-$ ,  
 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ,  
 $-CH(R^{10})-CH_2-O-CH_2-CH_2-$  a  
 $-CH(R^{10})-CH_2-O-CH_2-CH(R^{10})-$ , kde

$R^{10}$  představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

přičemž  $R^8$  a  $R^9$  současně nepředstavuje methylskupinu; a

$R^{11}$  a  $R^{12}$  nezávisle představuje vždy alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylskupinu nebo oba tyto symboly dohromady představují skupinu obecného vzorce  $-(CH_2)_n-$ , kde  $n$  představuje číslo 4 nebo 5;

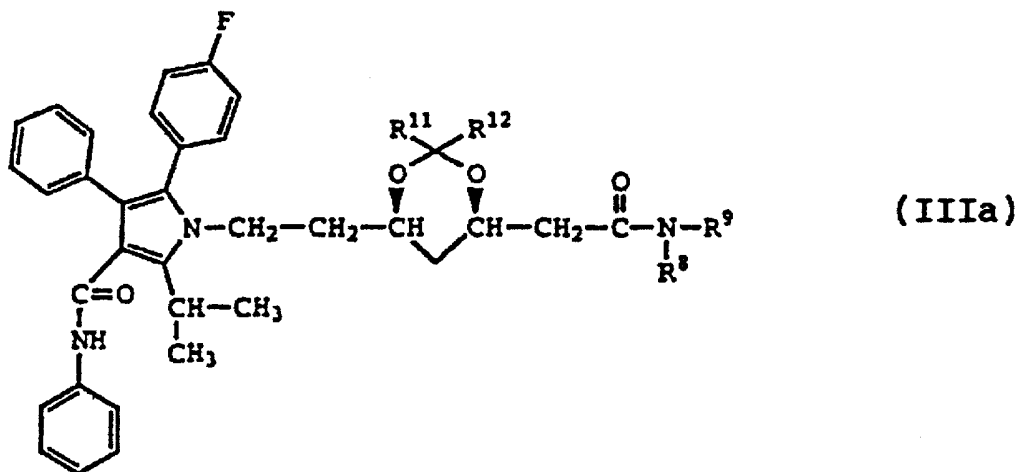
za přítomnosti katalyzátoru obecného vzorce



kde

$R^{13}$  představuje methylskupinu, trifluormethylskupinu, chlormethylskupinu, 2-chlorethylskupinu, 2-fenylethylskupinu, benzylskupinu, karboxymethylskupinu, 2-karboxyethylskupinu, fenylskupinu, p-chlorfenylskupinu, p-tolylskupinu, m-tolylskupinu nebo terc.butylskupinu,

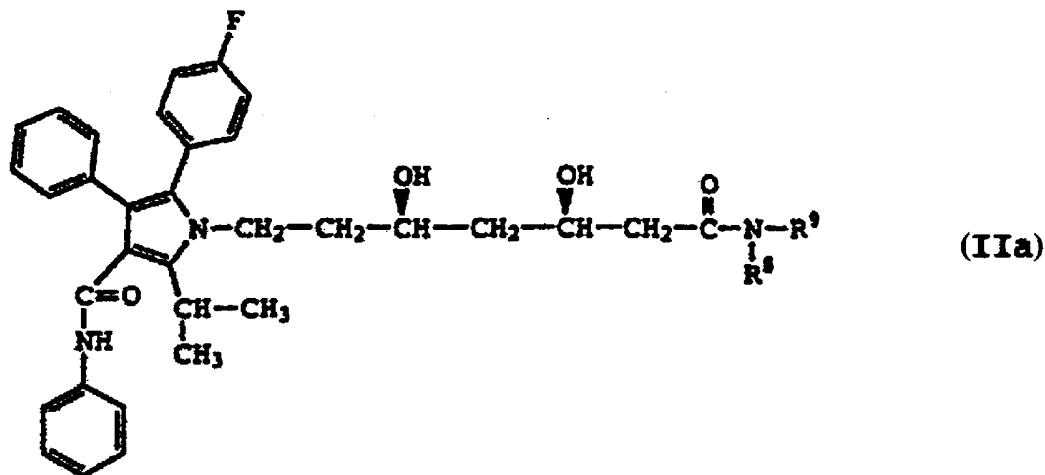
nebo hydrochloridu triethylaminu, v rozpouštědle za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIa



kde  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$  a  $R^{12}$  mají výše uvedený význam;

b) sloučenina obecného vzorce IIIa se nechá reagovat v rozpouštědle s kyselinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIa

5



kde  $R^8$  a  $R^9$  mají výše uvedený význam;

10 c) provede se

- i) hydrolýza sloučeniny obecného vzorce IIa působením báze,
- ii) neutralizace kyselinou a
- 15 iii) rozpuštění a/nebo zahřívání v rozpouštědle až na teplotu zpětného toku za současného odstraňování vody za vzniku sloučeniny vzorce I-1; a

d) popřípadě se výsledná sloučenina vzorce I-1 hydrolyticky převede na dihydroxykyselinu odvozenou od sloučeniny vzorce I-1 otevřením laktonového kruhu a popřípadě se dihydroxykyselina převede na farmaceuticky vhodnou sůl a dále se popřípadě farmaceuticky vhodná sůl převede na dihydroxykyselinu a tato dihydroxykyselina se popřípadě dále převede na sloučeninu vzorce I-1 rozpuštěním a/nebo zahřátím v inertním rozpouštědle až na teplotu zpětného toku.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako katalyzátoru obecného vzorce  $R^{13}CO_2H$  ve stupni a) použije kyseliny pivalové.

25

3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se vychází z odpovídajících sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku (2R-trans)-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-karbox-amidu.

30

4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se vychází z odpovídajících sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku hemivápenaté soli  $[R-(R^*,R^*)]-2-(4\text{-fluorfenyl})-\beta,\delta\text{-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové}$  kyseliny.

35

---

Konec dokumentu

---

40