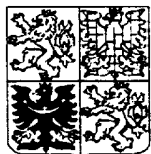


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLŮVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2206-95**

(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: **02. 09. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **11. 11. 98**
(Věstník č. 11/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US94/02180**

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

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 405/06

C 07 D 207/34

C 07 D 319/06

A 61 K 31/40

C 07 C 255/13

C 07 C 255/20

// (C 07 D 405/06,

C 07 D 207:00, C 07 D 309:00)

(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:

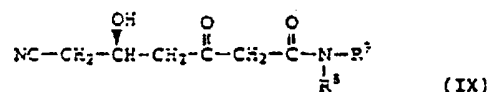
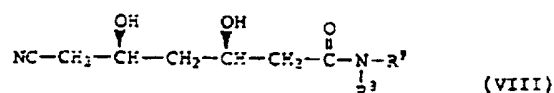
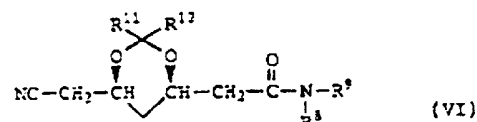
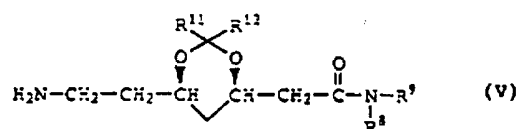
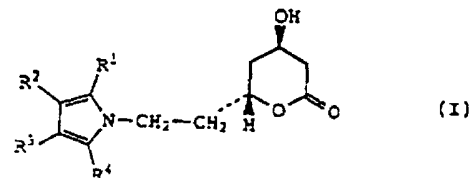
Čermák Karel dr., Národní tř. 32, Praha 1,
11000;

(54) Název vynálezu:

**Způsob výroby trans-6-[2-(substituovaný
pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů
a meziproducty pro jejich výrobu**

(57) Anotace:

Způsob výroby trans-6-[2-(substituovaný
pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I, kde
obecné symboly mají význam uvedený v popisu, při
němž se alfa-metalovaný N,N-disubstituovaný ace-
tamid převádí v sedmi operacích na požadované pro-
ducty, které jsou užitečné jako hypolipidemická a
hypocholesterolemická činidla. Meziproducty obe-
cného vzorce V, VI, VII a IX, kde obecné symboly mají
význam uvedený v popisu, pro výrobu těchto slouče-
nin.



Způsob výroby trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů a meziprodukty pro jejich výrobu

5 Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů a meziproduktů pro jejich výrobu. Výše uvedené sloučeniny jsou užitečné jako hypolipidemická a hypocholesterolemická činidla.

10

Dosavadní stav techniky

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-

15

karboxamido-substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]-4-hydroxypyran-2-ony.

Sloučeniny, uvedené ve výše citovaných US patentech, jsou užitečné jako inhibitory enzymu. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-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 ethyl-acetoacetátu k aldehydu a redukcí 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.

20

25

30

35

40

45

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-trifenyloethandiol-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 izomer 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 popsána 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.

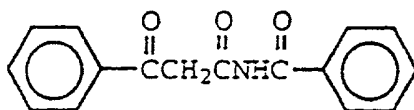
Jeden z klíčových meziproduktů, popsáných v US patentu č. 5 097 045, se také může vyrábět pomocí nové chemie, popsané v US patentu č. 5 155 251 a v publikaci Brower P. L., Butler D. E. Deering C. F. et al., Tetrahedron Letters 1992; 33:2279 až 2282.

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

- 5 Roku 1964 bylo oznámeno, že dilithio- a dikaliofenylacetamid a fenylacetanilid reagují s ketony a methylbenzoátem v kapalném amoniaku (Work S., Bryant D., Hauser C. R., J. Org. Chem. 1964; 29:722 až 724.

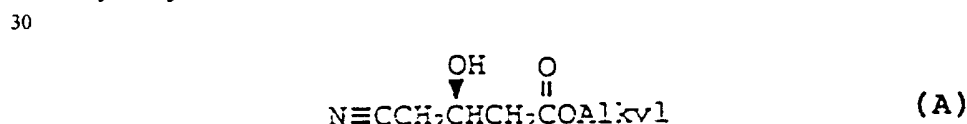
- 10 Roztoky α -natrio-N,N-dimethylacetamidu a některých příbuzných α -natrio-N,N-dialkylamidů byly popsány roku 1966 (Gassman P., Fox B., J. Org. Chem. 1966; 31:982 až 983 a Needles H., Whitfield R. E., J. Org. Chem. 1966; 31: 989 až 990).

- 15 Roztoky α -lithio-N,N-dimethylacetamidu a některých příbuzných α -lithio-N,N-dimethylamidů byly popsány roku 1977 (Hullot P., Cuvigny T., Larcheveque M., Normant H., Can. J. Chem. 1977; 55:266-273 a Woodbury R. P., Rathke M. W., J. Org. Chem. 1977; 42:1688-1690). Tyto anionty byly, jakožto nukleofilní činidla, podrobeny reakci s vysoce reaktivními látkami, jako jsou alkylhalogenidy (jodidy a bromidy), epoxidy, aldehydy a ketony. Zdá se, že reakce těchto aniontů s estery byla pominuta nebo nebyla publikována. Při rešerši byly nalezeny dva odkazy, vztahující se k reakci acetamidu s methylbenzoátem, která probíhá přes dianion N-benzoylacetamidu s methylbenzoátem a kterou se získává N-benzoylbenzoylacetamid (struktura A) za poměrně vysokých teplot (Wolfe J., Timitsis g., J. Org. Chem. 1968; 33:894 a Agami C., Bull. Soc. Chim. Fr. 1968:1205).



- 25 Struktura A

- Nyní se v souvislosti s vynálezem neočekávaně a překvapivě zjistilo, že zatímco roztok α -lithio-N,N-dimethylacetamidu neposkytuje při reakci s alkylestery (R)-5-kyano-3-hydroxymáselné kyseliny vzorce A



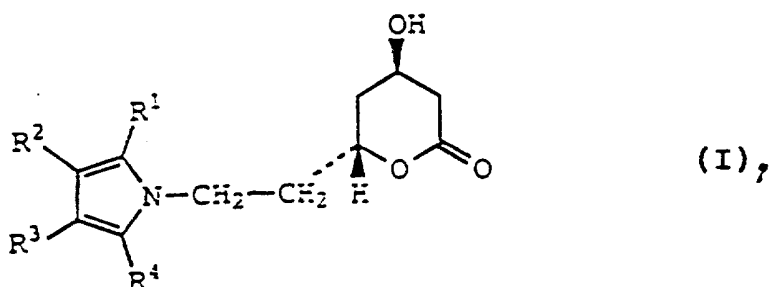
- 35 žádné detekovatelné požadované produkty, roztoky α -metallo-N,N-dialkylacetamidu, v nichž je alespoň jeden z N,N-dialkylových substituentů větší než methyl nebo v nichž vytvářejí N,N-dialkylové substituenty kruh, na esterové skupině alkylesterů (R)-5-kyano-3-hydroxymáselné kyseliny vzorce A reagují.

- V souvislosti s vynálezem byla tedy neočekávaně vyvinuta velká série nových meziproduktů, kterých je možno použít pro syntetizaci velmi cenných hypolipidemických a hypocholesterolemických činidel, trans-(±)-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-ylethyl)]-1H-pyrrol-3-karboxamidu 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-karboxamidu. Několika z těchto meziproduktů je kromě toho možno použít jako orálních proléčiv výše uvedených hypolipidemických a hypocholesterolemických činidel.
- 45

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

5 Podstata vynálezu

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



kde

R^1 představuje 1-naftylskupinu, 2-naftylskupinu, cyklohexylskupinu, cyklohexylmethylskupinu, norbornylskupinu, fenylyskupinu, která je popřípadě substituována fluorem, chlorem, bromem, hydroxyskupinou, trifluormethylskupinou, alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinou se 2 až 8 atomy uhlíku, benzylskupinu, 2-, 3- nebo 4-pyridylskupinu nebo 2-, 3- nebo 4-pyridyl-N-oxidovou skupinu;

R^2 a R^3 nezávisle představuje vždy atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cyklopropylskupinu, cyklobutylskupinu, cyklopentylskupinu, cyklohexylskupinu, fenylyskupinu, která je popřípadě substituována fluorem, chlorem, bromem, hydroxyskupinou, trifluormethylskupinou, alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu, trifluormethylskupinu nebo skupinu obecného vzorce



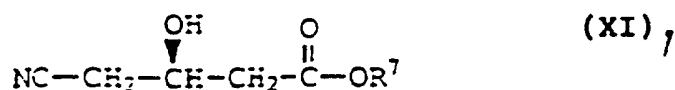
kde

R^5 a R^6 nezávisle představuje vždy atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylyskupinu, která je popřípadě substituována fluorem, chlorem, bromem, kyanoskupinou nebo trifluormethylskupinou;

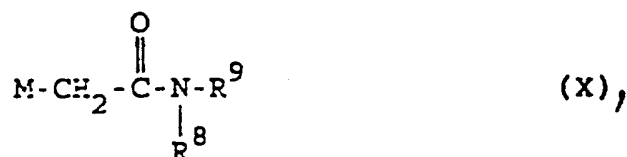
R^4 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cyklopropylskupinu, cyklobutylskupinu, cyklopentylskupinu, cyklohexylskupinu nebo trifluormethylskupinu;

a dihydroxykyselin, odvozených od sloučenin obecného vzorce I otevřením laktonového kruhu, a jejich farmaceuticky vhodných solí, jehož podstata spočívá v tom, že se

a) sloučenina obecného vzorce XI



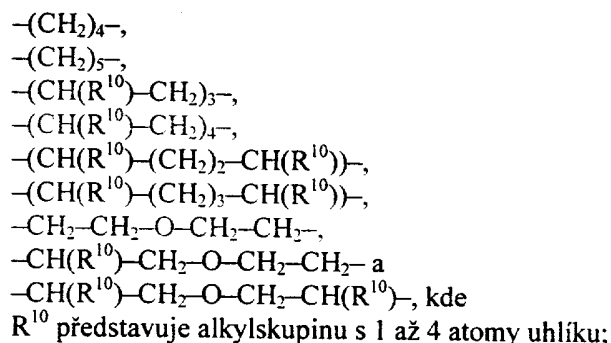
kde R^7 představuje alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce X



kde

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

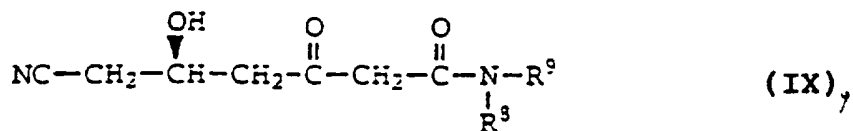
R^8 a R^9 dohromady představují skupinu vzorce



přičemž R^8 a R^9 oba nepředstavují zároveň methylskupinu; a

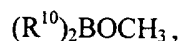
M představuje zinek, hořčík, sodík nebo lithium;

v rozpouštědle za vzniku sloučeniny obecného vzorce IX

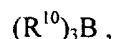


kde R^8 a R^9 mají výše uvedený význam;

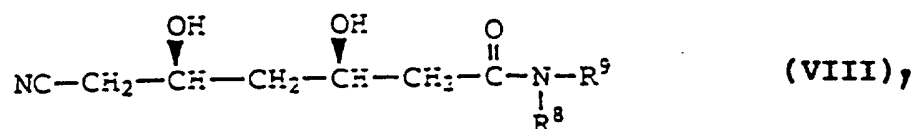
b) sloučenina obecného vzorce IX se nechá reagovat buď se sloučeninou obecného vzorce



kde R^{10} má výše uvedený význam, nebo se sloučeninou obecného vzorce

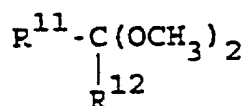


kde R^{10} má výše uvedený význam, a následně s tetrahydroboritanem sodným v rozpouštědle za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIII

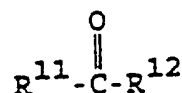


kde R^8 a R^9 mají výše uvedený význam;

- 5 c) sloučenina obecného vzorce VIII se nechá reagovat s ketalotvorným činidlem obecného vzorce VII nebo VIIa

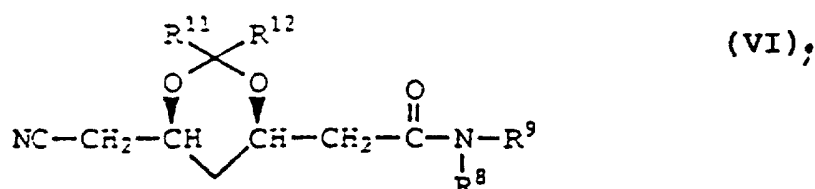


(VII) ,



(VIIa)

- 10 kde R^{11} a R^{12} nezávisle představuje vždy alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylskupinu, nebo R^{11} a R^{12} dohromady představují skupinu obecného vzorce $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n představuje číslo 4 nebo 5, za přítomnosti kyseliny za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI

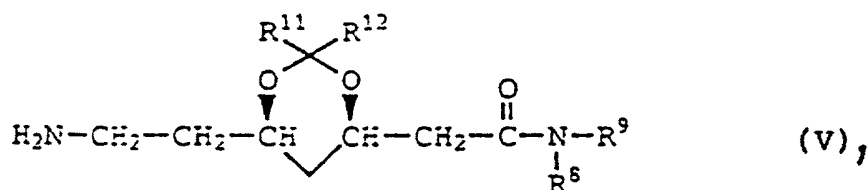


15

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

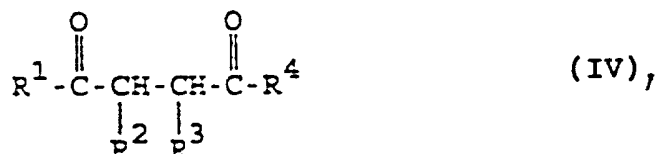
- d) sloučenina obecného vzorce VI se nechá reagovat s vodíkem za přítomnosti katalyzátoru a rozpouštědla za vzniku sloučeniny obecného vzorce V

20

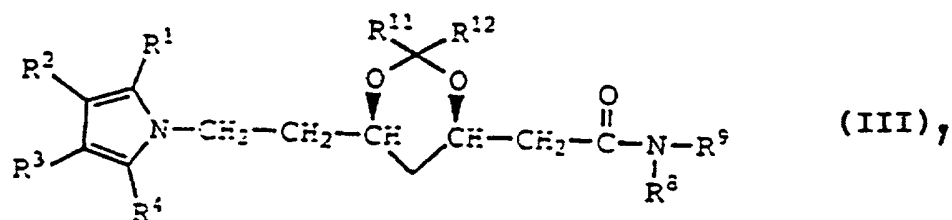


kde R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} mají výše uvedený význam;

- 25 e) sloučenina obecného vzorce V se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV

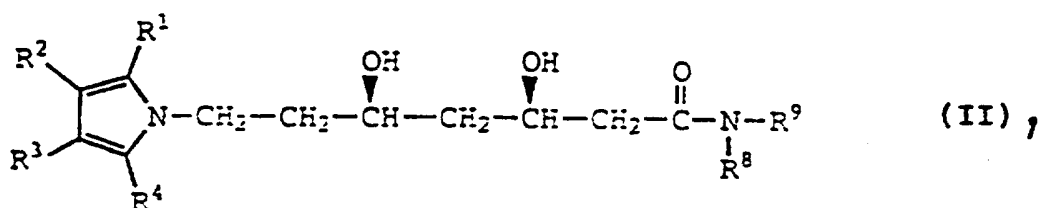


- 30 kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají výše uvedený význam, v rozpouštědle, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



kde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{11}$ a R^{12} mají výše uvedený význam;

- 5 f) sloučenina obecného vzorce III se nechá reagovat s kyselinou v rozpouštědle za vzniku sloučeniny obecného vzorce II



- 10 kde R^1, R^2, R^3, R^4, R^8 a R^9 mají výše uvedený význam;

g) provede se

- 15 i) hydrolýza sloučeniny obecného vzorce II působením báze,
 ii) neutralizace kyselinou, a
 iii) rozpuštění a/nebo zahřívání v rozpouštědle za současného odstraňování vody za vzniku sloučeniny obecného vzorce I; a

- 20 h) popřípadě se výsledná sloučenina obecného vzorce I hydrolyticky převede na dihydroxykyselinu, odvozenou od sloučeniny obecného vzorce I 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 obecného vzorce I rozpuštěním a/nebo zahřátím v inertním rozpouštědle.

- 25 Jako sloučeniny obecného vzorce $(R^{10})_2BOCH_3$ ve stupni b) se s výhodou používá methoxydiethylboranu. Jako ketalotvorného činidla ve stupni c) se s výhodou používá látky, zvolené ze souboru zahrnujícího aceton, 2,2-dimethoxypropan, 2-methoxypropen, cyklopentanon, cyklohexanon, 1,1-dimethoxycyklopentan a 1,1-dimethoxycyklohexan. Jako kyseliny ve stupni c) se s výhodou používá kyseliny methansulfonové. Jako katalyzátoru ve stupni d) se s
 30 výhodou používá Raneyova niklu, Raneyova kobaltu nebo oxidu platičitého. Jako kyseliny ve stupni f) se s výhodou používá vodné kyseliny chlorovodíkové. Jako báze ve stupni g)i) se s výhodou používá vodného hydroxidu sodného.

- 35 Jako sloučeniny obecného vzorce XI se s výhodou používá látky, zvolené ze souboru, zahrnujícího

- methylester (R)-5-kyano-3-hydroxymáselné kyseliny,
 ethylester (R)-5-kyano-3-hydroxymáselné kyseliny,
 butylester (R)-5-kyano-3-hydroxymáselné kyseliny,
 40 allylester (R)-5-kyano-3-hydroxymáselné kyseliny a

benzylester (R)-5-kyano-3-hydroxymásečné kyseliny.

Jako sloučeniny obecného vzorce X se s výhodou používá látky zvolené ze souboru, zahrnujícího

- 5 α -lithio-N,N-diethylacetamid,
 α -lithio-N,N-difenylacetamid,
 α -lithio-N-butyl-N-methylacetamid,
 α -lithio-N,N-difenylmethylacetamid,
 α -lithioacetyl-piperidin,
- 10 α -lithio-N-methyl-N-1,1-dimethylethylacetamid,
 α -natrio-N,N-difenylmethylacetamid,
 α -natrio-N,N-difenylacetamid,
 α -magnesio-N,N-difenylacetamid, a
 α -zinko-N,N-difenylacetamid.

15 Při způsobu podle vynálezu se s výhodou vychází ze sloučenin výše uvedených obecných vzorců za vzniku trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I, kde R¹ představuje 1-naftylskupinu, norbornylskupinu nebo fenylskupinu, která je popřípadě substituována fluorem, chlorem nebo bromem, hydroxyskupinou, trifluormethylskupinou,
 20 alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyl-
 oxy skupinou se 2 až 8 atomy uhlíku, a ostatní symboly mají význam uvedený výše; nebo kde R¹ představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cyklopropylskupinu nebo trifluormethylskupinu,
 a ostatní symboly mají význam uvedený výše; nebo za vzniku trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-
 1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I, zvolených ze souboru, zahrnujícího

- 25 trans-6-[2-[2-(4-fluorfenyl)-5-(trifluormethyl)-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-tetrahydro-4-
 hydroxy-2H-pyran-2-on;
- 30 trans-6-[2-[2-(4-fluorfenyl)-5-methyl-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-
 pyran-2-on;
- 35 trans-6-[2-[2-(4-fluorfenyl)-5-(methylethyl)-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-tetrahydro-4-hydroxy-
 2H-pyran-2-on;
- 40 trans-6-[2-[2-(1,1-dimethylethyl)-5-(4-fluorfenyl)-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-tetrahydro-4-
 hydroxy-2H-pyran-2-on;
- 45 trans-tetrahydro-4-hydroxy-6-[2-[2-(2-methoxyfenyl)-5-methyl-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-2H-
 pyran-2-on;
- 50 trans-tetrahydro-4-hydroxy-6-[2-[2-(2-methoxyfenyl)-5-(1-methylethyl)-1H-pyrrol-1-
 yl]ethyl]-2H-pyran-2-on;
- 55 trans-tetrahydro-4-hydroxy-6-[2-[2-methyl-5-(1-naftyl)-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-2H-pyran-
 2-on;
- 60 trans-6-[2-(2-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-5-methyl-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]tetrahydro-4-
 hydroxy-2H-pyran-2-on;

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;

5 (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;

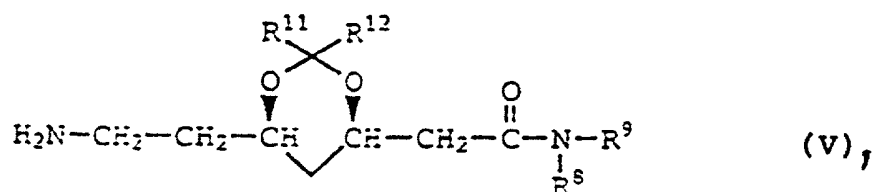
trans-2-(4-fluorfenyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-5-trifluormethyl-1H-pyrrol-3-karboxamid a

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

a dihydroxykyseliny, odvozené od těchto sloučenin obecného vzorce I otevřením laktonového kruhu, a jejich farmaceuticky vhodné soli.

15

Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce V



20 kde

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

25

R^8 a R^9 dohromady představují skupinu vzorce

30 $-(\text{CH}_2)_4-$,
 $-(\text{CH}_2)_5-$,
 $-(\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2)_3-$,
 $-(\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2)_4-$,
 $-(\text{CH}(\text{R}^{10})-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{R}^{10}))-$,
 $-(\text{CH}(\text{R}^{10})-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{R}^{10}))-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
35 $-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ a
 $-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^{10})-$, kde
 R^{10} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

přičemž R^8 a R^9 oba nepředstavují zároveň methylskupinu; a

40

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

45

jako meziprodukty pro výrobu výše definovaných trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I.

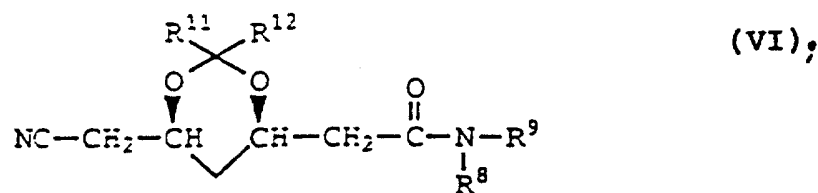
Sloučeniny obecného vzorce V jsou užitečné při výrobě sloučenin obecného vzorce III, potřebných pro výrobu sloučenin obecného vzorce II, které slouží jako meziprodukty při výrobě inhibitorů biosyntézy cholesterolu obecného vzorce I.

- 5 Ve sloučeninách obecného vzorce V s výhodou R^8 a R^9 představuje vždy fenylskupinu; nebo R^8 a R^9 představuje vždy fenylmethylskupinu; nebo R^8 a R^9 dohromady představují skupinu vzorce $-(CH_2)_5-$; nebo R^8 představuje butylskupinu a R^9 , R^{11} a R^{12} představuje vždy methylskupinu; nebo R^8 představuje 1,1-dimethylethylskupinu, R^9 představuje fenylmethylskupinu a R^{11} a R^{12} představuje vždy methylskupinu; nebo R^8 a R^9 představuje vždy fenylskupinu a R^{11} a R^{12} představuje vždy methylskupinu; nebo R^8 a R^9 představuje vždy fenylskupinu, R^{11} představuje ethylskupinu a R^{12} představuje methylskupinu; nebo R^8 a R^9 představuje vždy fenylskupinu a R^{11} a R^{12} dohromady představují skupinu vzorce $-(CH_2)_5-$.

Zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce V jsou zvoleny ze souboru zahrnujícího

- 15 (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-N,N-difenyl-1,3-dioxan-4-acetamid,
(4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-N,N-diethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetamid,
20 (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-N,N-bis(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-acetamid,
(4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-N-butyl-N,2,2-trimethyl-1,3-dioxan-4-acetamid,
(4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-N-(1,1-dimethylethyl)-2,2-dimethyl-N-(fenylmethyl)-1,3-dioxan-
25 4-acetamid,
(4R-cis)-1-[[6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-N-(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-yl]acetyl]piperidin
a
30 (4R-cis)-[[6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetyl]pyrrolidin.

Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce VI



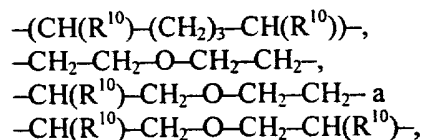
35

kde

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

R^8 a R^9 dohromady představují skupinu vzorce

- 45 $-(CH_2)_4-$,
 $-(CH_2)_5-$,
 $-(CH(R^{10})-CH_2)_3-$,
 $-(CH(R^{10})-CH_2)_4-$,
 $-(CH(R^{10})-(CH_2)_2-CH(R^{10}))-$,



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

přičemž R^8 a R^9 oba nepředstavují zároveň methylskupinu; a

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

jako meziprodukty pro výrobu výše definovaných trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce VI jsou užitečné při výrobě sloučenin obecného vzorce V, potřebných pro výrobu sloučenin obecného vzorce III, které slouží jako meziprodukty při výrobě sloučenin obecného vzorce II, kterých je možno použít jako meziproduktu pro výrobu inhibitorů biosyntézy cholesterolu obecného vzorce I.

Ve sloučeninách obecného vzorce VI s výhodou R^8 a R^9 představuje vždy fenylyskupinu; nebo R^8 a R^9 představuje vždy fenylmethylskupinu; nebo R^8 a R^9 dohromady představují skupinu vzorce $-(\text{CH}_2)_5-$; nebo R^8 představuje butylskupinu a R^9 představuje methylskupinu; nebo R^8 představuje 1,1-dimethylethylskupinu a R^9 představuje methylskupinu; nebo R^8 a R^9 představuje vždy ethylskupinu; nebo R^8 a R^9 představuje vždy 4-methylfenylskupinu; nebo R^8 a R^9 představuje vždy 2-methylfenylskupinu.

Zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce VI jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího

(4R-cis)-6-(2-kyanomethyl)-2,2-dimethyl-N,N-difenyl-1,3-dioxan-4-acetamid,

(4R-cis)-6-(2-kyanomethyl)-N,N-diethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetamid,

(4R-cis)-6-(2-kyanomethyl)-2,2-dimethyl-N,N-bis(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-acetamid,

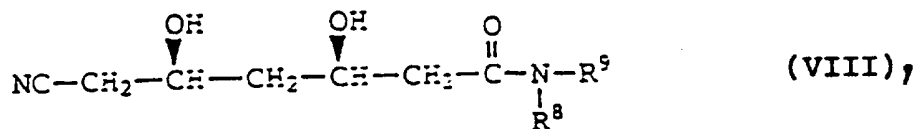
(4R-cis)-N-butyl-6-(2-kyanomethyl)-N,2,2-trimethyl-1,3-dioxan-4-acetamid,

(4R-cis)-6-(2-kyanomethyl)-N-(1,1-dimethylethyl)-2,2-dimethyl-N-(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-acetamid,

(4R-cis)-1-[[6-(kyanomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetyl]piperidin, a

(4R-cis)-1-[[6-(kyanomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetyl]pyrrolidin.

Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce VIII



kde

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

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

10 $-(CH_2)_4-$,
 $-(CH_2)_5-$,
 $-(CH(R^{10})-CH_2)_3-$,
 $-(CH(R^{10})-CH_2)_4-$,
 $-(CH(R^{10})-(CH_2)_2-CH(R^{10}))-$,
 $-(CH(R^{10})-(CH_2)_3-CH(R^{10}))-$,
 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,
 $-CH(R^{10})-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ a
15 $-CH(R^{10})-CH_2-O-CH_2-CH(R^{10})-$, kde
 R^{10} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

příčemž R^8 a R^9 oba nepředstavují zároveň methylskupinu; a

20 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;

25 jako meziprodukty pro výrobu výše definovaných trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I.

30 Sloučeniny obecného vzorce VIII jsou užitečné při výrobě sloučenin obecného vzorce VI, potřebných pro výrobu sloučenin obecného vzorce V, které slouží jako meziprodukty při výrobě sloučenin obecného vzorce III, kterých je možno použít jako meziproduktů pro výrobu sloučenin obecného vzorce II, které slouží jako meziprodukty při výrobě inhibitorů biosyntézy cholesterolu obecného vzorce I.

35 Ve sloučeninách obecného vzorce VIII s výhodou R^8 a R^9 představuje vždy fenylskupinu; nebo R^8 a R^9 představuje vždy fenylmethylskupinu; nebo R^8 a R^9 dohromady představují skupinu vzorce $-(CH_2)_5-$; nebo R^8 představuje butylskupinu a R^9 představuje methylskupinu; nebo R^8 představuje 1,1-dimethylethylskupinu a R^9 představuje fenylmethylskupinu; nebo R^8 a R^9 představuje vždy ethylskupinu; nebo R^8 a R^9 představuje vždy 4-methylfenylskupinu; nebo R^8 a R^9 představuje vždy 2-methylfenylskupinu.

40 Zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce VIII jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího

$[R-(R^*,R^*)]-6$ -kyano-3,5-dihydroxy-N,N-difenylhexanamid,

45 $[R-(R^*,R^*)]-6$ -kyano-N,N-diethyl-3,5-dihydroxyhexanamid,

$[R-(R^*,R^*)]-6$ -kyano-3,5-dihydroxy-N,N-bis(fenylmethyl)hexanamid,

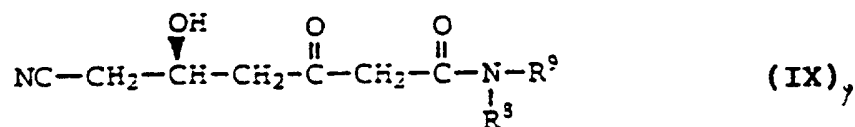
$[R-(R^*,R^*)]-N$ -butyl-6-kyano-3,5-dihydroxy-N-methylhexanamid,

50 $[R-(R^*,R^*)]-6$ -kyano-N-(1,1-dimethylethyl)-3,5-dihydroxy-N-(fenylmethyl)hexanamid,

$[R-(R^*,R^*)]-\gamma,\epsilon$ -dihydroxy- α -oxo-1-piperidinheptannitril, a

$[R-(R^*,R^*)]-\gamma,\epsilon$ -dihydroxy- α -oxo-1-pyrrolidinheptannitril.

Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce IX



5 kde

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

10

R^8 a R^9 dohromady představují skupinu vzorce

15 $-(\text{CH}_2)_4-$,
 $-(\text{CH}_2)_5-$,
 $-(\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2)_3-$,
 $-(\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2)_4-$,
 $-(\text{CH}(\text{R}^{10})-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{R}^{10}))-$,
 $-(\text{CH}(\text{R}^{10})-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{R}^{10}))-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
20 $-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ a
 $-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^{10})-$, kde
 R^{10} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

25

příčemž R^8 a R^9 oba nepředstavují zároveň 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 $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n představuje číslo 4 nebo 5;

30

jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I definovaných výše.

35

Sloučeniny obecného vzorce IX jsou užitečné při výrobě sloučenin obecného vzorce VIII, potřebných pro výrobu sloučenin obecného vzorce VI, které slouží jako meziprodukty při výrobě sloučenin obecného vzorce V, kterých je možno použít jako meziproduktů pro výrobu sloučenin obecného vzorce III, které slouží jako meziprodukty při výrobě sloučenin obecného vzorce II, které jsou užitečné jako meziprodukty pro výrobu inhibitorů biosyntézy cholesterolu obecného vzorce I.

40

Ve sloučeninách obecného vzorce IX s výhodou R^8 a R^9 představuje vždy fenylskupinu; nebo R^8 a R^9 představuje vždy fenylmethylskupinu; nebo R^8 a R^9 dohromady představují skupinu vzorce $-(\text{CH}_2)_5-$; nebo R^8 představuje butylskupinu a R^9 představuje methylskupinu; nebo R^8 představuje 1,1-dimethylethylskupinu a R^9 představuje fenylmethylskupinu; nebo R^8 a R^9 představuje vždy ethylskupinu; nebo R^8 a R^9 představuje vždy 2-methylfenylskupinu; nebo R^8 a R^9 představuje vždy 4-methylfenylskupinu.

45

Zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce IX jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího

(R)-6-kyano-5-hydroxy-3-oxo-N,N-difenylhexanamid,

50

(R)-6-kyano-N,N-diethyl-5-hydroxy-3-oxo-hexanamid,

(R)-6-kyano-5-hydroxy-3-oxo-N,N-bis(fenylmethyl)hexanamid,

5 (R)-N-butyl-6-kyano-5-hydroxy-N-methyl-3-oxo-hexanamid,

(R)-6-kyano-N-(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxy-3-oxo-N-(fenylmethyl)hexanamid,

10 (R)-epsilon-hydroxy-alfa,gamma-dioxo-1-piperidinheptannitril, a

(R)-epsilon-hydroxy-alfa,gamma-dioxo-1-pyrrolidinheptannitril.

Následuje podrobnější popis tohoto vynálezu.

15 Pod označením "alkylskupina" se rozumějí uhlovodíkové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující příslušný počet atomů uhlíku. Jako příklady alkylskupin je možno uvést methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc.butyl (1,1-dimethylethyl), n-pentyl, terc.amyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl, n-nonyl, n-decyl apod.

20 Pod označením "alkoxyskupina" se rozumějí výše popsané alkylové skupiny, které jsou vázány přes atom kyslíku.

Pod označením "alkanoyloxyskupina" se rozumějí výše popsané alkylové skupiny, připojené přes karbonylovou skupinu a dále přes atom kyslíku ke zbytku rodičovské molekuly.

25 Pod označením "norbornylskupina" se rozumí skupina odvozená odštěpením atomu vodíku (z jiné polohy než z atomu uhlíku, který sousedí s můstkem) z bicyklo[2.2.1]hept-2-enu.

Pod označením "benzylskupina" se rozumí fenylmethylskupina.

30 Pod označením "halogen" se rozumějí jod, brom a chlor.

Pod označením "alkalický kov" se rozumí kov ze skupiny I periodické tabulky, jako je například lithium, sodík, draslík apod.

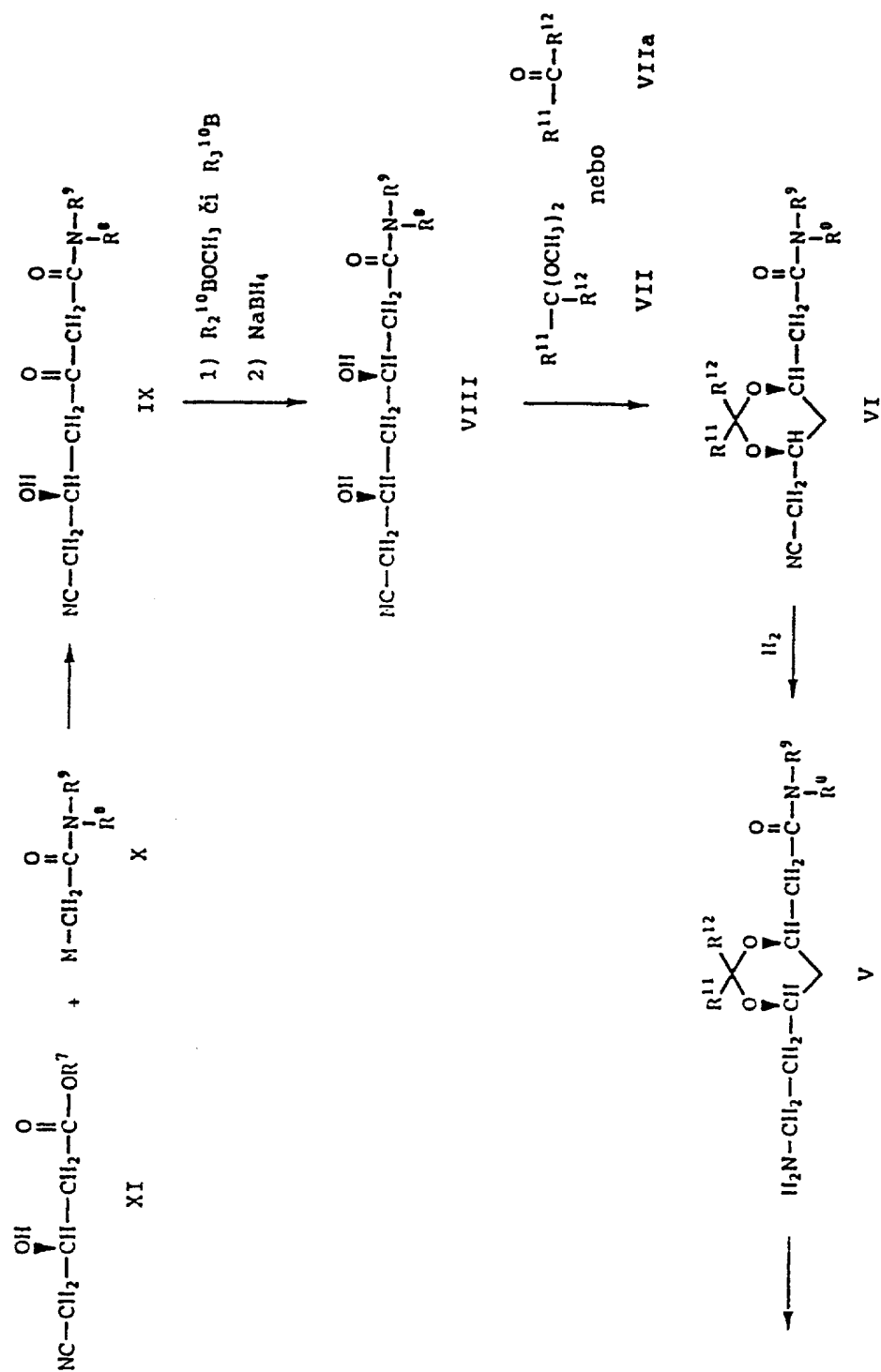
35 Pod označením "kov alkalických zemin" se rozumí kov ze skupiny IIA periodické tabulky, jako je například vápník, baryum, stroncium apod.

Pod označením "vzácný kov" se rozumí platina, palladium, rhodium, ruthenium apod.

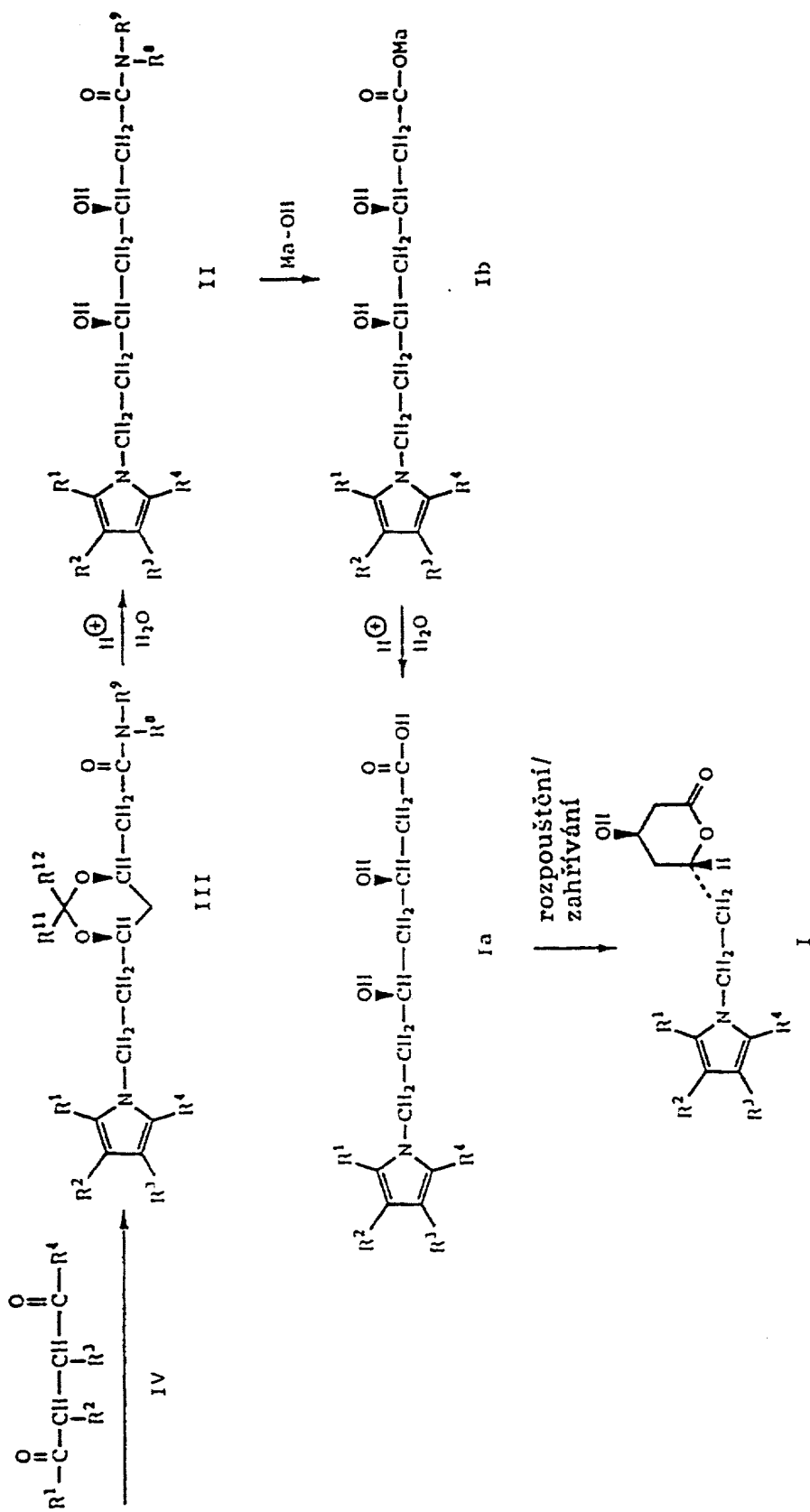
40 Sloučeniny obecného vzorce I jsou užitečnými inhibitory enzymu 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktázy (HMG CoA reduktázy), a jsou tedy užitečné jako hypolipidemická a hypocholesterolemická činidla.

45 Jak již bylo uvedeno výše, prvním aspektem tohoto vynálezu je nový ekonomický a průmyslově využitelný způsob výroby inhibitorů HMG CoA reduktázy obecného vzorce I. První alternativa tohoto způsobu je znázorněna ve schématu I.

S c h e m a I



S c h é m a I - pokračování

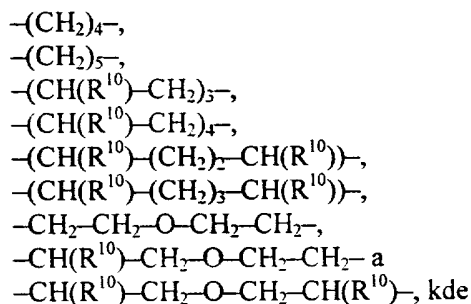


Při postupu podle tohoto schématu se na ester (R)-5-kyano-3-hydroxymáselné kyseliny obecného vzorce XI, kde R^7 představuje alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, působí α -metalovaným amidem obecného vzorce X, kde

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

R^8 a R^9 dohromady představují skupinu vzorce

10



20

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

příčemž R^8 a R^9 oba nepředstavují zároveň methylskupinu; a

M představuje zinek, hořčík, sodík nebo lithium;

25

při teplotě přibližně v rozmezí od 0 do -40°C , v rozpouštědle, jako je například směs tetrahydrofuranu a heptanu apod., po dobu přibližně asi 30 minut. Vzniklá reakční směs se nalije do roztoku kyseliny, jako například 2,2N kyseliny chlorovodíkové, a tak se získá sloučenina obecného vzorce IX, kde R^8 a R^9 mají výše uvedený význam. Reakce se přednostně provádí při

30

teplotě přibližně v rozmezí od 0 do -20°C ve směsi tetrahydrofuranu a heptanu po dobu asi 30 minut a potom se vzniklá reakční směs nalije do 2,2N kyseliny chlorovodíkové.

Na hydroxyketonamid obecného vzorce IX se působí boranovým reakčním činidlem, jako například sloučeninou obecného vzorce $(R^{10})_3B$, kde R^{10} představuje nižší alkylskupinu, například tributylboranem, za přítomnosti vzduchu; nebo sloučeninou obecného vzorce $(R^{10})_2BOCH_3$, kde R^{10} má výše uvedený význam, například methoxydiethylboranem, za nepřítomnosti vzduchu, přičemž následně se provede reakce s hydridem kovu, například tetrahydroboritanem sodným v rozpouštědle, jako je například methanol, tetrahydrofuran, jejich směs apod., při teplotě od asi 0 do asi -110°C během asi 5 hodin. Vzniklá reakční směs se

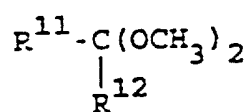
35

40

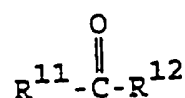
zpracuje kyselinou, například ledovou kyselinou octovou apod., a tak se získá sloučenina obecného vzorce VIII, kde R^8 a R^9 mají výše uvedený význam. Přednostně se tato reakce provádí za použití methoxydiethylboranu pod atmosférou dusíku a po ní se provede zpracování tetrahydroboritanem sodným ve směsi methanolu a tetrahydrofuranu při teplotě od asi -20 do asi -78°C během 5 hodin a nakonec se k reakční směsi přidá ledová kyselina octová.

45

Na 3,5-dihydroxyamid obecného vzorce VIII se působí ketalotvorným činidlem obecného vzorce VII nebo VIIa



(VII) ,



(VIIa)

- kde R^{11} a R^{12} nezávisle představuje vždy alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylyskupinu, nebo R^{11} a R^{12} dohromady představují skupinu obecného vzorce $-(CH_2)_n-$, kde n představuje číslo 4 nebo 5. Ketalotvorné činidlo se například volí ze souboru zahrnujícího aceton, 2,2-dimethoxypropan, 2-methoxypropen, cyklopentanon, cyklohexanon, 1,1-dimethoxycyklopentan, 1,1-dimethoxycyklohexan apod.. Může se též použít acetalotvorného činidla, například benzaldehydu apod., za přítomnosti kyseliny, jako je například kyselina methansulfonová, kyselina kafrsulfonová, kyselina p-toluensulfonová apod.. Také se může pracovat v nadbytku reakčního činidla nebo v inertním rozpouštědle, jako je například dichlormethan. Reakce se provádí při teplotě od asi 0 °C do teploty zpětného toku reakčního činidla nebo rozpouštědla. Získá se sloučenina obecného vzorce VI, kde R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} mají výše uvedený význam. Přednostně se při reakci používá ketalotvorného činidla obecného vzorce VII, například 2,2-dimethoxypropanu a acetonu a pracuje se za přítomnosti kyseliny methansulfonové přibližně při teplotě místnosti.
- Na sloučeninu obecného vzorce VI se působí plynným vodíkem v alkoholu, například v methanolu, nasyceném bezvodým amoniakem nebo vodným hydroxidem amonným apod. za přítomnosti katalyzátoru, jako je například Raneyův nikl, Raneyův kobalt nebo katalyzátor na bázi ušlechtilého kovu, jako je například oxid platičitý, za přítomnosti alkanové kyseliny, například kyseliny octové apod. Přitom se získá sloučenina obecného vzorce V, kde R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} mají výše uvedený význam. Přednostně se reakce provádí působením plynného vodíku za přítomnosti Raneyova niklu v methanolu, nasyceném bezvodým amoniakem.

Sloučenina obecného vzorce V se nechá reagovat s diketonem obecného vzorce IV, kde

- R^1 představuje 1-naftylskupinu, 2-naftylskupinu, cyklohexylskupinu, cyklohexylmethylskupinu, norbornylskupinu, fenylyskupinu, která je popřípadě substituována fluorem, chlorem, bromem, hydroxyskupinou, trifluormethylskupinou, alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxy skupinou se 2 až 8 atomy uhlíku, benzylskupinu, 2-, 3- nebo 4-pyridylskupinu nebo 2-, 3- nebo 4-pyridyl-N-oxidovou skupinu;

- R^2 a R^3 nezávisle představuje vždy atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cyklopropylskupinu, cyklobutylskupinu, cyklopentylskupinu, cyklohexylskupinu, fenylyskupinu, která je popřípadě substituována fluorem, chlorem, bromem, hydroxyskupinou, trifluormethylskupinou, alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu, trifluormethylskupinu nebo skupinu obecného vzorce



- kde

R^5 a R^6 nezávisle představuje vždy atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylyskupinu, která je popřípadě substituována fluorem, chlorem, bromem, kyanoskupinou nebo trifluormethylskupinou;

- R^4 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cyklopropylskupinu, cyklobutylskupinu, cyklopentylskupinu, cyklohexylskupinu nebo trifluormethylskupinu;

- 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



5 kde R^{13} představuje methylskupinu, trifluormethylskupinu, chlormethylskupinu, 2-chlor-ethylskupinu, 2-fenylethylskupinu, benzylskupinu, karboxymethylskupinu, 2-karboxyethylskupinu, fenylskupinu, p-chlorfenylskupinu, p-tolylskupinu, m-tolylskupinu nebo terc.-butylskupinu nebo hydrochlorid triethylaminu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} mají výše uvedený význam. Přednostně se tato reakce provádí ve směsi heptanu, tetrahydrofuranu a toluenu za přítomnosti kyseliny pivalové, přibližně při teplotě zpětného toku použité rozpouštědlové směsi.

10 Na sloučeninu obecného vzorce III, hydroxy-chráněný pyrrolamid, se působí kyselinou, jako je například vodná kyselina chlorovodíková apod., v inertním rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu, methanolu apod., za vzniku sloučeniny obecného vzorce II, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 a R^9 mají výše uvedený význam. Přednostně se tato reakce provádí v methanolu za přítomnosti 1,0N roztoku kyseliny chlorovodíkové.

15 Sloučenina obecného vzorce II, 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, kde M představuje lithium, sodík, draslík, vápník, baryum, stroncium apod. a R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají výše uvedený význam. Přednostně se tato reakce provádí
20 v methanolu za použití 2,0N vodného roztoku hydroxidu sodného a potom se provede promytí terc.butylmethyletherem.

25 Sloučenina obecného vzorce Ib, kde Ma představuje sodík a R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají výše uvedený význam, se popřípadě může převést na hemivápenatou sůl obecného vzorce Ib působením vodného roztoku octanu vápenatého.

30 Na sloučeninu obecného vzorce Ib 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 obecného vzorce Ia, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají výše uvedený význam. Přednostně se tato reakce provádí za použití 2N vodné kyseliny chlorovodíkové a při následující extrakci se používá terc.butylmethyletheru.

35 Sloučenina obecného vzorce Ia se rozpustí a/nebo zahřívá v inertním rozpouštědle, jako je například toluen apod., popřípadě za současného odstraňování vody, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají výše uvedený význam. Přednostně se při této reakci sloučenina obecného vzorce Ia rozpustí a/nebo zahřívá v toluenu přibližně při teplotě zpětného toku použitého rozpouštědla za azeotropického odstraňování vody.

40 Také druhým aspektem tohoto vynálezu je nový ekonomický a průmyslově využitelný způsob výroby inhibitorů HMG CoA reduktázy, a to sloučenin obecného vzorce Ic. Tato druhá alternativa je znázorněna ve schématu II.

S c h e m a I I

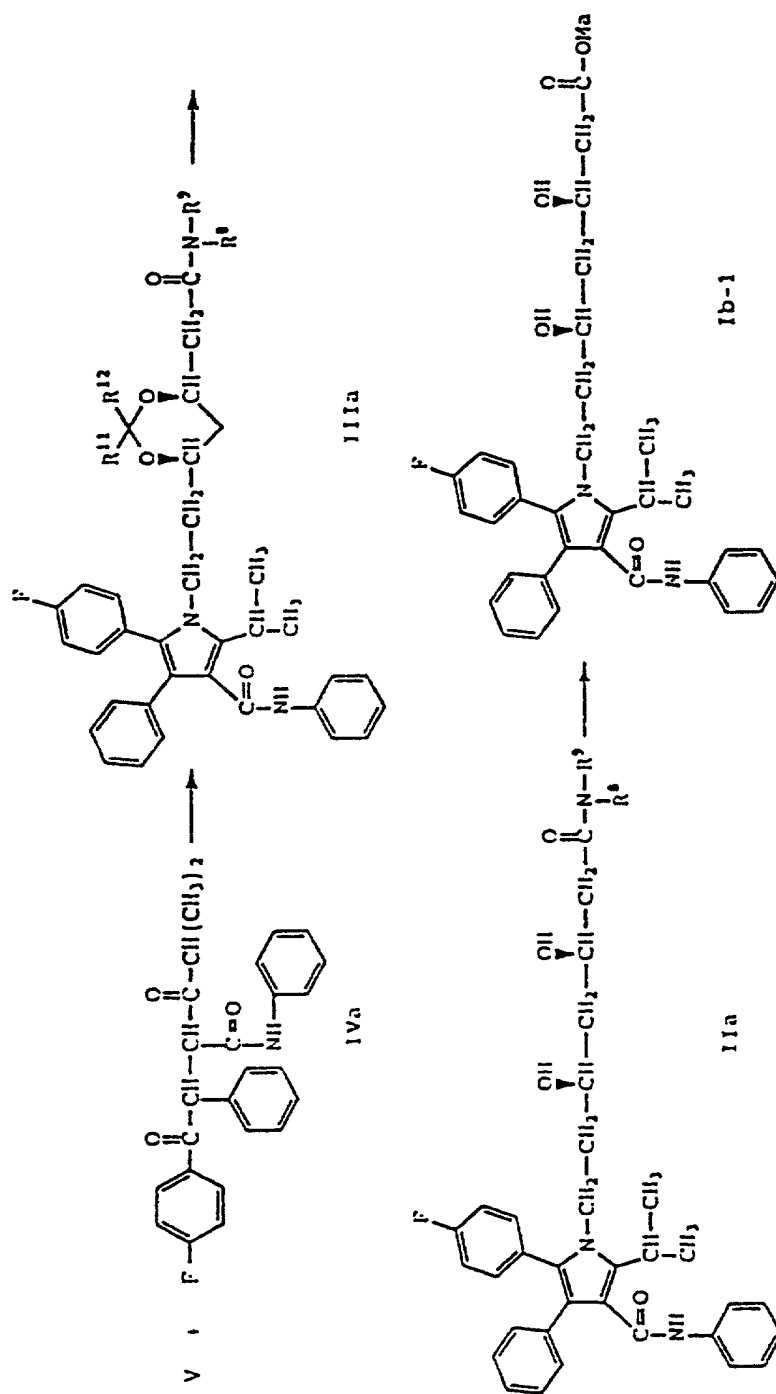
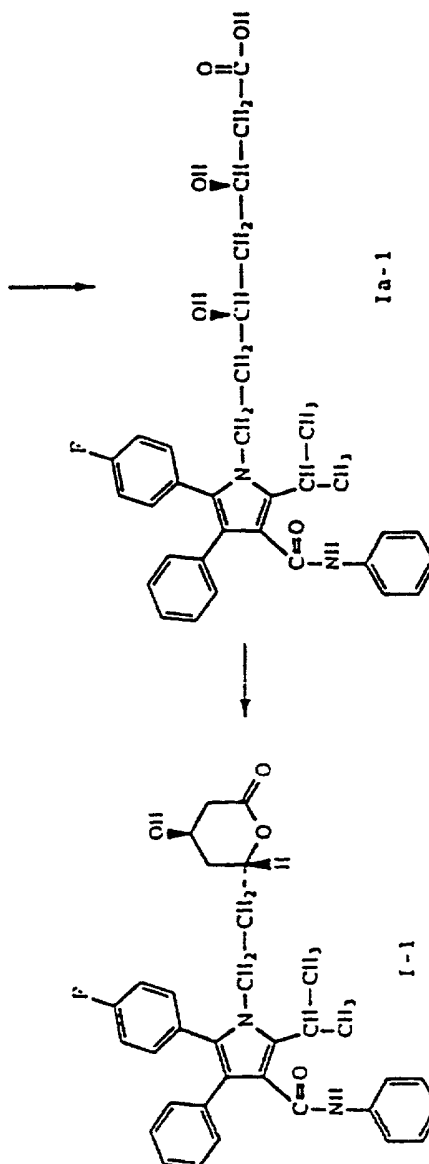


Schéma I I - pokračování



Sloučenina obecného vzorce V se nechá reagovat se sloučeninou vzorce IVa způsobem, popsaným v souvislosti s přípravou sloučeniny obecného vzorce III ze sloučeniny obecného vzorce V a sloučeniny obecného vzorce IV. Přitom se získá sloučenina obecného vzorce IIIa, kde R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} mají výše uvedený význam.

Sloučenina obecného vzorce IIIa se převede na sloučeninu obecného vzorce IIa, kde R^8 a R^9 a M mají výše uvedený význam, způsobem popsaným v souvislosti s výrobou sloučenin obecného vzorce II ze sloučenin obecného vzorce III.

Sloučenina obecného vzorce IIa se převede na sloučeninu obecného vzorce Ib-1, kde Ma má výše uvedený význam, způsobem popsaným v souvislosti s výrobou sloučenin obecného vzorce Ib ze sloučenin obecného vzorce II. Sloučenina obecného vzorce Ib-1 se převede na sloučeninu vzorce Ia-1 způsobem, popsaným v souvislosti s výrobou sloučenin obecného vzorce Ia ze sloučenin obecného vzorce Ib.

Sloučenina vzorce Ia-1 se převede na sloučeninu vzorce I-1 způsobem, popsaným v souvislosti s výrobou sloučenin obecného vzorce I ze sloučenin obecného vzorce Ia.

Opticky aktivní centrum 3-(R) ve sloučeninách obecného vzorce XI poskytuje opticky aktivní centrum nebo centra, která jsou požadována ve sloučeninách vzorce IX, VIII, VI, V, III, IIIa, II, IIa, Ib, Ib-1, Ia, Ia-1, I a I-1.

- 5 Sloučeniny vzorce XI, VII, IV a IVa jsou buď známé, nebo je možno je vyrobit způsoby, které jsou známé z dosavadního stavu techniky.

- 10 Dihydroxykyseliny s otevřeným kruhem vzorce Ia a Ia-1 je možno vyrábět z laktonových sloučenin vzorce I nebo I-1 konvenčními hydrolytickými postupy, jako například za použití hydroxidu sodného v methanolu, hydroxidu sodného ve směsi tetrahydrofuranu a vody apod..

- 15 V dihydroxykyselinové formě s otevřeným kruhem reagují sloučeniny obecného vzorce I tak, že vytvářejí 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 sloučenin obecného vzorce I, tvoří třídu, jejíž vymezení je odborníkům v
20 tomto oboru zřejmé.

- Sloučeniny obecného vzorce I ve formě volných dihydroxykyselin je možno regenerovat ze solné formy tak, že se sůl uvede do styku se zředěným vodným roztokem kyseliny, jako například kyseliny chlorovodíkové.

- 25 Sloučeniny obecného vzorce I ve formě laktonových sloučenin je možno regenerovat tak, že se sloučeniny obecného vzorce I ve formě volných dihydroxykyselin 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
30 je koncentrovaná kyselina chlorovodíková apod..

- Adiční soli s bázemi se mohou odlišovat od volných kyselinových forem sloučenin obecného vzorce I v takových fyzikálních vlastnostech, jako je rozpustnost a teplota tání, ale jinak se pro účely tohoto vynálezu považují za ekvivalentní formám v podobě volné kyseliny.

- 35 Sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyskytovat v solvatované nebo nesolvatované formě a pro účely tohoto vynálezu jsou všechny tyto formy považovány za ekvivalentní.

- 40 Sloučeniny vzorce I popsané výše obsahují 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 alkylnpyrrolová skupina. Tato asymetrie se projevuje existencí čtyř možných izomerů, z nichž dva jsou 4R,6S a 4S,6R-izomery a zbývající dva jsou 4R,6R a 4S,6S-izomery. Přednostními izomery sloučenin obecného vzorce I a jsou izomery 4R,6R.

- 45 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 vynálezu5 **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

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

K na -10 °C ochlazenému roztoku N,N-difenylacetamidu (211 g, 1,0 mol) v tetrahydrofuranu (1 litr) se za míchání pomalu přidá roztok lithiumdiiizopropylamidu ve směsi tetrahydrofuranu a heptanu (0,5 litru, 2M), přičemž se teplota směsi udržuje na -10 až -5 °C. Směs se 30 minut
15 míchá při teplotě 0 až 20 °C. K takto připravenému aniontu se přidá ethylester (R)-4-kyano-3-hydroxymáselné 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 chlorovodíková (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
20 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 resonance (¹H NMR): (aceton-d₆)
25 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.

30 **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
35 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 přidávkem kyseliny octové (40 ml) a destilací za sníženého tlaku zkoncentruje na olej. Zbytek se rozpustí v methanolu (400 ml).
40 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
45 přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 60:40, jako mobilní fáze.

¹H NMR: (CDCl₃): δ 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 - 7,5 (m, 10H).

Molekulová hmotnost: 324.

50 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

5 Surový [R-(R*,R*)]-6-kyano-3,5-dihydroxy-N,N-difenylohexanamid, asi 0,18 mol, se rozpustí ve 2,2-dimethoxypropanu (160 ml, 1,5 mol) a acetonu (300 ml). K roztoku se přidá methan-sulfonová kyselina (0,5 ml) a roztok se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se rozloží přidávkou vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (800 ml) a ethylacetátu (500 ml). Ethylacetátový roztok se zkoncentruje destilací za sníženého tlaku. Získá se 62,5 g
10 (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).

¹H NMR: (CDCl₃): δ 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.

20 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-acetamid (10,0 g, 0,027 mol) v methanolu (150 ml) s obsahem bezvodého amoniaku (2,25 g) se v třepacím Parrově hydrogenacním zařízení za přítomnosti suspenze Raneyova niklu A-7000 (3,8 g) nechá
25 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.

30 ¹H NMR: (CDCl₃): δ 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).

35 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-a-(2-methyl-1-oxopropyl)-gamma-oxo-N,β-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
40 (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-(difenyl-amino)-2-oxoethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]ethyl]-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methyl-ethyl)-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 cm⁻¹.

50 ¹H NMR: (DMSO): δ 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)-β,δ-dihydroxy-2-(1-methylethyl)-N,N,4-trifenyl-3-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanidu

(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-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)-β,δ-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 cm⁻¹.

¹H NMR: (CDCl₃): δ 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)-β,δ-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)-β,δ-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 přídavkem 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 přídavkem 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)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenyl-amino)-karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny.

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

V oddělené 200ml 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)-β,δ-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)-β,δ-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:

Sloupec: Ultramex C18, 5u (250 x 4,6 mm).

Mobilní fáze: 22% MeCN:12% THF:66% 0,05 M NH₄H₂PO₄

pH = 5 pomocí NH₄OH.

Průtoková rychlost: 1,5 mm/min.

Detektor: 254 nm.

Retenční doba: 44,9 - 45,1.

Příklad 2

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)-2,2-dimethyl-N,N-bis(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-acetamidu

- 10 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 °C. K tomuto roztoku se za míchání pomalu přidá roztok lithium-diizopropylamidu ve směsi tetrahydrofuranu a heptanu (0,25 litru, 2M), přičemž teplota se udržuje na -30 až -45 °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
15 ve 200 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 30 minut při -35 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-5-hydroxy-3-oxo-N,N-bis(fenylmethyl)-
20 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 °C a přidá se k němu 50% roztok methoxydiethylboranu v tetrahydrofuranu (50 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
25 hodin udržuje na -78 °C, směs se poté ohřeje na teplotu místnosti a nechá 10 hodin stát pod atmosférou dusíku. Reakční směs se rozloží přidávkem 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
30 tlaku. Získá se surový [R-(R*,R*)]-6-kyano-3,5-dihydroxy-N,N-bis(fenylmethyl)hexanamid ve formě oleje, kterého se použije dále bez dalšího čištění.

Molekulová hmotnost: 352.

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

- 35 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 teplotě místnosti. Reakční směs se rozloží přidávkem vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (500 ml) a ethylacetátu (300 ml). Ethylacetátový roztok se zkoncentruje destilací za
40 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.

- 45 Roztok (4R-cis)-6-(kyanomethyl)-2,2-dimethyl-N,N-bis(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-acetamidu (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
50 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.

¹H NMR: (CDCl₃): 1,26 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,23 (m, 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(fenylmethyl)-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-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 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

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 lithiumpyridinu 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-hydroxymáselné 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 ethylacetátu, vodná fáze se oddělí a reextrahuje 50 ml ethylacetátu, extrakty se spojí a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se surový (R)-6-kyano-N,N-diethyl-5-hydroxy-3-oxohexanamid ve formě oleje.

Molekulová hmotnost: 226.

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 methoxydiethylboranu 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 se rozloží přidávkou 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.

5 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.

15 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.

20

Příklad 4

25 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

30 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 lithium-diizopropylamidu 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 35 200 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.

40

Tento olej, asi 0,1 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 (50 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 45 -78 °C, poté se směs ohřeje na teplotu místnosti a nechá 10 hodin stát pod atmosférou dusíku. Reakční směs se rozloží přidávkem 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). 50 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 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 hydrogenuhlíčitanu 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.

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 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 9,25 g (4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-N-butyl-N,2,2-trimethyl-1,3-dioxan-4-acetamidu ve formě oleje.

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)-β,δ-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)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny.

Příklad 5

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-(1,1-dimethylethyl)-2,2-dimethyl-N-(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-acetamidu

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 °C. K tomuto roztoku se za míchání pomalu přidá roztok lithiumdiiizopropylamidu 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)-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 se rozloží přidavkem kyseliny octové (20 ml) a koncentruje 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.

5 Molekulová hmotnost: 318.

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

10 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 přidávkem vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu 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.

15 Roztok tohoto nitrilu (5,0 g, 0,012 mol) v methanolu (70 ml) s obsahem bezvodého amoniaku (1,05 g) se v třepaném Parrově hydrogenačním 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.

25

Způsobem popsaným 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)-β,δ-dihydroxy-2-(1-methylethyl)-4-fenyl-3-[(fenylamino)karbonyl]-N-(fenylmethyl)-1H-pyrrol-1-heptanaznid 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.

30

Příklad 6

35

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

40

Roztok 1-acetyl-piperidinu (127 g, 1,0 mol) v tetrahydrofuranu (1 litr) se ochladí na -10 °C. K tomuto roztoku se za míchání pomalu přidá roztok lithiumpiizopropylamidu ve směsi tetrahydrofuranu a heptanu (0,5 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 (40 g, 0,25 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 (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)-εpsilon-hydroxy-α,γ-dioxo-1-piperidinheptannitril ve formě oleje.

50

Tento olej, 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 přidávkem kyseliny octové (40 ml) a koncentruje 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-dihydroxy-alpha-oxo-1-piperidinheptannitril 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 0,18 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 přidávkem vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (800 ml) a ethylacetátu (500 ml). Ethylacetátový roztok se zkoncentruje destilací za 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.

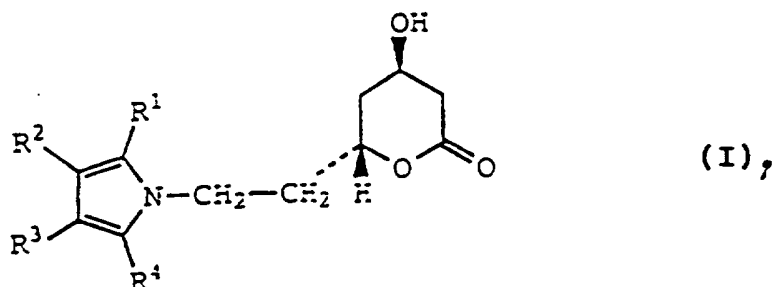
GC/MS m/e: 280, 265, 240, 222, 205, 182, 164, 154, 127, 112, 96, 84, 69, 43, 32.

Roztok tohoto nitrilu (5,0 g, 0,017 mol) v methanolu (100 ml) s obsahem bezvodého amoniaku (1,5 g) se v třepacím Parrově hydrogenacním zařízení při 30 °C za přítomnosti suspenze Raneyova niklu A-7000 (3,8 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)-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)-beta,delta-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-onů obecného vzorce I



kde

5 R^1 představuje 1-naftylskupinu, 2-naftylskupinu, cyklohexylskupinu, cyklohexylmethylskupinu, norbornylskupinu, fenylskupinu, která je popřípadě substituována fluorem, chlorem, bromem, hydroxyskupinou, trifluormethylskupinou, alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinou se 2 až 8 atomy uhlíku, benzylskupinu, 2-, 3- nebo 4-pyridylskupinu nebo 2-, 3- nebo 4-pyridyl-N-oxidovou skupinu;

10 R^2 a R^3 nezávisle představuje vždy atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cyklopropylskupinu, cyklobutylskupinu, cyklopentylskupinu, cyklohexylskupinu, fenylskupinu, která je popřípadě substituována fluorem, chlorem, bromem, hydroxyskupinou, trifluormethylskupinou, alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu, trifluormethylskupinu nebo skupinu obecného vzorce



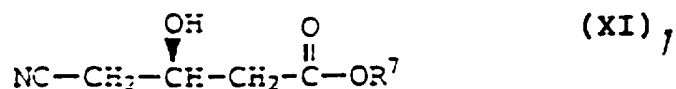
kde

20 R^5 a R^6 nezávisle představuje vždy atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylskupinu, která je popřípadě substituována fluorem, chlorem, bromem, kyanoskupinou nebo trifluormethylskupinou;

25 R^4 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cyklopropylskupinu, cyklobutylskupinu, cyklopentylskupinu, cyklohexylskupinu nebo trifluormethylskupinu;

a dihydroxykyselin, odvozených od sloučenin obecného vzorce I otevřením laktonového kruhu, a jejich farmaceuticky vhodných solí, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se

30 a) sloučenina obecného vzorce XI



35 kde R^7 představuje alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce X



40 kde

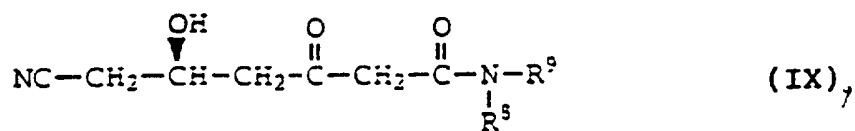
R^8 a R^9 nezávisle představuje vždy alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cyklopropylskupinu, cyklobutylskupinu, cyklopentylskupinu, cyklohexylskupinu, benzylskupinu nebo fenylskupinu, nebo

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

- $-(\text{CH}_2)_4-$,
 $-(\text{CH}_2)_5-$,
 $-(\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2)_3-$,
 $-(\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2)_4-$,
 $-(\text{CH}(\text{R}^{10})-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{R}^{10}))-$,
 $-(\text{CH}(\text{R}^{10})-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{R}^{10}))-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ a
 $-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^{10})-$, kde
 R^{10} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

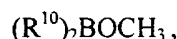
přičemž R^8 a R^9 oba nepředstavují zároveň methylskupinu; a
 M představuje zinek, hořčík, sodík nebo lithium;

- v rozpouštědle za vzniku sloučeniny obecného vzorce IX

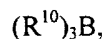


kde R^8 a R^9 mají výše uvedený význam;

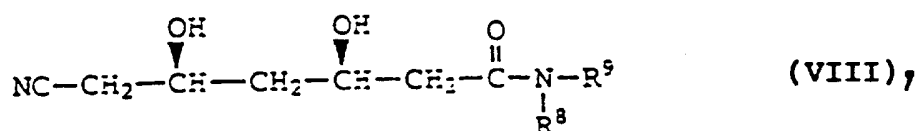
- b) sloučenina obecného vzorce IX se nechá reagovat buď se sloučeninou obecného vzorce



- kde R^{10} má výše uvedený význam, nebo se sloučeninou obecného vzorce

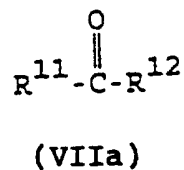
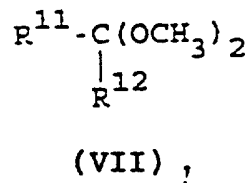


kde R^{10} má výše uvedený význam, a následně s tetrahydroboritanem sodným v rozpouštědle za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIII

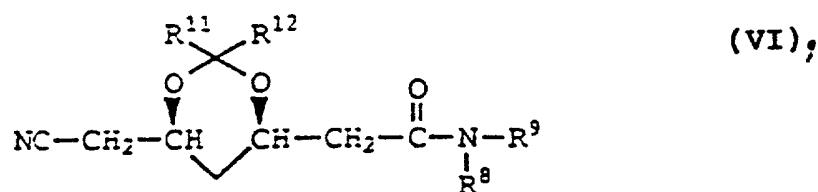


kde R^8 a R^9 mají výše uvedený význam;

- c) sloučenina obecného vzorce VIII se nechá reagovat s ketalotvorným činidlem obecného vzorce VII nebo VIIa



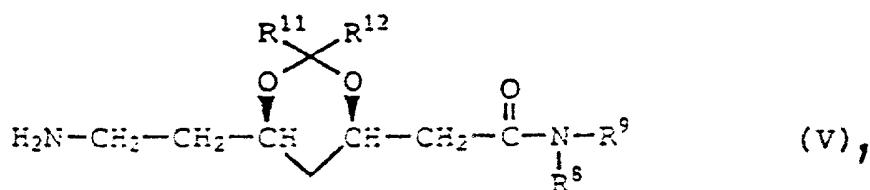
kde R^{11} a R^{12} nezávisle představuje vždy alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylskupinu, nebo R^{11} a R^{12} dohromady představují skupinu obecného vzorce $-(CH_2)_n-$, kde n představuje číslo 4 nebo 5, za přítomnosti kyseliny za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



5

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

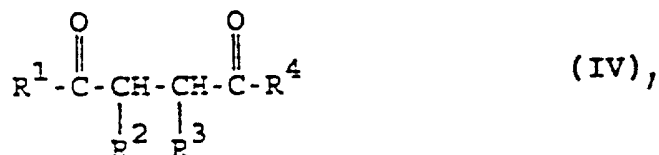
10 d) sloučenina obecného vzorce VI se nechá reagovat s vodíkem za přítomnosti katalyzátoru a rozpouštědla za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



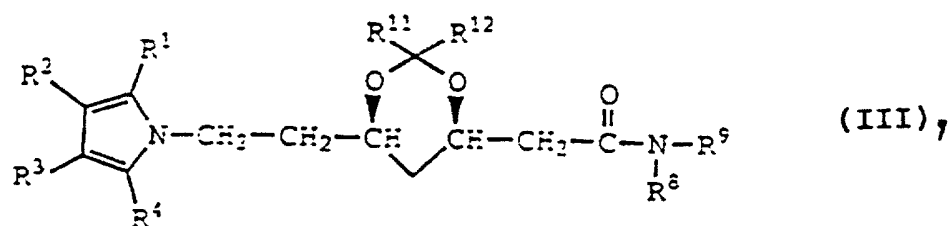
kde R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} mají výše uvedený význam;

15

e) sloučenina obecného vzorce V se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV

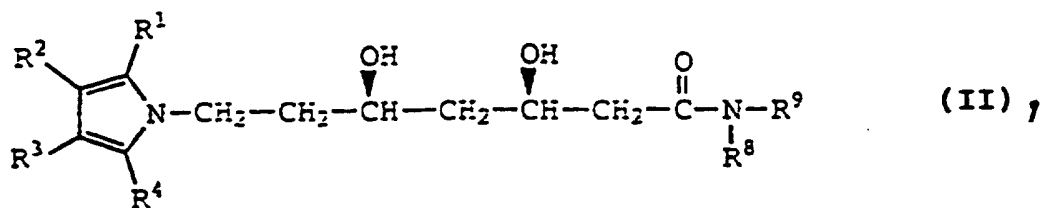


20 kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají výše uvedený význam, v rozpouštědle, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



25 kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} mají výše uvedený význam;

f) sloučenina obecného vzorce III se nechá reagovat s kyselinou v rozpouštědle za vzniku sloučeniny obecného vzorce II



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 a R^9 mají výše uvedený význam;

5 g) provede se

- i) hydrolýza sloučeniny obecného vzorce II působením báze,
- ii) neutralizace kyselinou, a
- 10 iii) rozpuštění a/nebo zahřívání v rozpouštědle za současného odstraňování vody za vzniku sloučeniny obecného vzorce I; a

h) popřípadě se výsledná sloučenina obecného vzorce I hydrolyticky převede na dihydroxykyselinu, odvozenou od sloučeniny obecného vzorce I otevřením laktonového kruhu a popřípadě se dihydroxykyselina převede na farmaceuticky vhodnou sůl a dále se popřípadě farmaceuticky
15 vhodná sůl převede na dihydroxykyselinu a tato dihydroxykyselina se popřípadě dále převede na sloučeninu obecného vzorce I rozpuštěním a/nebo zahřátím v inertním rozpouštědle.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako sloučeniny obecného
20 vzorce $(R^{10})_2BOCH_3$ ve stupni b) použije methoxydiethylboranu.

3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako ketalotvorného činidla
25 ve stupni c) použije látky, zvolené ze souboru, zahrnujícího aceton, 2,2-dimethoxypropan, 2-methoxypropan, cyklopentanon, cyklohexanon, 1,1-dimethoxycyklopentan a 1,1-dimethoxy-cyklohexan.

4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako kyseliny ve stupni c)
30 použije kyseliny methansulfonové.

5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako katalyzátoru ve stupni
35 d) použije Raneyova niklu, Raneyova kobaltu nebo oxidu platičitého.

6. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako kyseliny ve stupni f)
použije vodné kyseliny chlorovodíkové.

7. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako báze ve stupni g)i)
40 použije vodného hydroxidu sodného.

8. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako sloučeniny obecného
45 vzorce XI použije látky, zvolené ze souboru, zahrnujícího

methylester (R)-5-kyano-3-hydroxymásečné kyseliny,
 ethylester (R)-5-kyano-3-hydroxymásečné kyseliny,
 butylester (R)-5-kyano-3-hydroxymásečné kyseliny,
 allylester (R)-5-kyano-3-hydroxymásečné kyseliny, a
 5 benzylester (R)-5-kyano-3-hydroxymásečné kyseliny.

9. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako sloučeniny obecného
 vzorce X použije látky, zvolené ze souboru, zahrnujícího

10 α -lithio-N,N-diethylacetamid,
 α -lithio-N,N-difenylacetamid,
 α -lithio-N-butyl-N-methylacetamid,
 α -lithio-N,N-difenylmethylacetamid,
 15 α -lithioacetyl-piperidin,
 α -lithio-N-methyl-N-1,1-dimethylethylacetamid,
 α -natrio-N,N-difenylmethylacetamid,
 α -natrio-N,N-difenylacetamid,
 α -magnesio-N,N-difenylacetamid, a
 20 α -zinko-N,N-difenylacetamid.

10. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se vychází ze sloučenin výše
 uvedených obecných vzorců za vzniku trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-
 25 onů obecného vzorce I, kde R¹ představuje 1-naftylskupinu, norbornylskupinu nebo fenyl-
 skupinu, která je popřípadě substituována fluorem, chlorem nebo bromem, hydroxyskupinou,
 trifluormethylskupinou, alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy
 uhlíku nebo alkanoyloxyskupinou se 2 až 8 atomy uhlíku a ostatní symboly mají význam
 uvedený v nároku 1.

11. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se vychází ze sloučenin výše
 uvedených obecných vzorců za vzniku trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-
 35 onů obecného vzorce I, kde R¹ představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cyklopropyl-
 skupinu nebo trifluormethylskupinu, a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1.

12. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se vychází ze sloučenin výše
 uvedených obecných vzorců za vzniku trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-
 40 onů obecného vzorce I, zvolených ze souboru, zahrnujícího

trans-6-[2-[2-(4-fluorfenyl)-5-(trifluormethyl)-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-tetrahydro-4-
 hydroxy-2H-pyran-2-on;

45 trans-6-[2-[2-(4-fluorfenyl)-5-methyl-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-
 pyran-2-on;

trans-6-[2-[2-(4-fluorfenyl)-5-(methylethyl)-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-tetrahydro-4-hydroxy-
 2H-pyran-2-on;

50 trans-6-[2-[2-cyklopropyl-5-(4-fluorfenyl)-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-tetrahydro-4-hydroxy-
 2H-pyran-2-on;

trans-6-[2-[2-(1,1-dimethylethyl)-5-(4-fluorfenyl)-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on;

5 trans-tetrahydro-4-hydroxy-6-[2-[2-(2-methoxyfenyl)-5-methyl-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-2H-pyran-2-on;

trans-tetrahydro-4-hydroxy-6-[2-[2-(2-methoxyfenyl)-5-(1-methylethyl)-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-2H-pyran-2-on;

10 trans-tetrahydro-4-hydroxy-6-[2-[2-methyl-5-(1-naftyl)-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-2H-pyran-2-on;

trans-6-[2-(2-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-5-methyl-1H-pyrrol-1-yl)ethyl]tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on;

15 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;

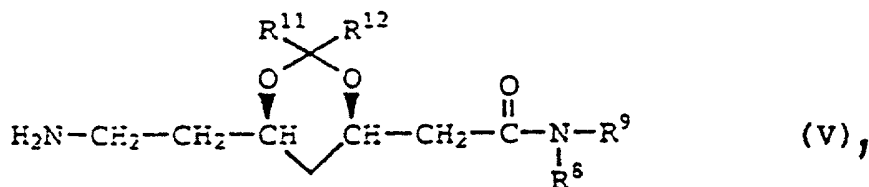
20 (2R)-trans-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-karboxamid;

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

25 trans-5-(4-fluorfenyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-2-trifluormethyl-1H-pyrrol-3-karboxamid.

13. Sloučeniny obecného vzorce V

30

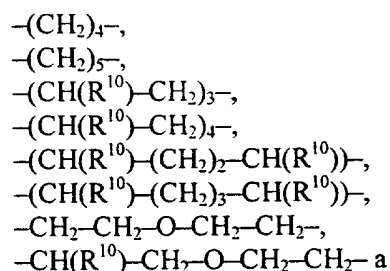


kde

35 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

40



$-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^{10})-$, kde
 R^{10} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

přičemž R^8 a R^9 oba nepředstavují zároveň methylskupinu; a

5

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 $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n představuje číslo 4 nebo 5;

10

jako meziprodukty pro výrobu *trans*-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

15

14. Sloučeniny podle nároku 13, kde R^8 a R^9 představuje vždy fenylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu *trans*-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

20

15. Sloučeniny podle nároku 13, kde R^8 a R^9 představuje vždy fenylmethylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu *trans*-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

25

16. Sloučeniny podle nároku 13, kde R^8 a R^9 dohromady představují skupinu vzorce $-(\text{CH}_2)_5-$, jako meziprodukty pro výrobu *trans*-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

30

17. Sloučeniny podle nároku 13, kde R^8 představuje butylskupinu a R^9 , R^{11} a R^{12} představuje vždy methylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu *trans*-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

35

18. Sloučeniny podle nároku 13, kde R^8 představuje 1,1-dimethylethylskupinu, R^9 představuje fenylmethylskupinu a R^{11} a R^{12} představuje vždy methylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu *trans*-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

40

19. Sloučeniny podle nároku 13, kde R^8 a R^9 představuje vždy fenylskupinu a R^{11} a R^{12} představuje vždy methylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu *trans*-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

45

20. Sloučeniny podle nároku 13, kde R^8 a R^9 představuje vždy fenylskupinu, R^{11} představuje ethylskupinu a R^{12} představuje methylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu *trans*-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

50

21. Sloučeniny podle nároku 13, kde R^8 a R^9 představuje vždy fenylskupinu a R^{11} a R^{12} dohromady představují skupinu vzorce $-(\text{CH}_2)_5-$, jako meziprodukty pro výrobu *trans*-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

22. Sloučeniny podle nároku 13, zvolené ze souboru, zahrnujícího

(4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-N,N-difenyl-1,3-dioxan-4-acetamid,

(4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-N,N-diethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetamid,

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

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

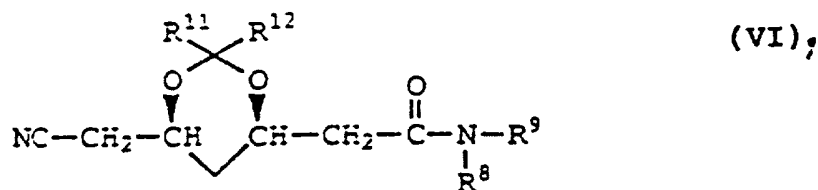
(4R-cis)-6-(2-aminoethyl)-N-(1,1-dimethylethyl)-2,2-dimethyl-N-(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-acetamid,

(4R-cis)-1-[[6-(aminoethyl)-2,2-dimethyl-N-(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-yl]acetyl]piperidin
a

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

jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů
obecného vzorce I podle nároku 1.

23. Sloučeniny obecného vzorce VI



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

$-(\text{CH}_2)_4-$,

$-(\text{CH}_2)_5-$,

$-(\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2)_3-$,

$-(\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2)_4-$,

$-(\text{CH}(\text{R}^{10})-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{R}^{10}))-$,

$-(\text{CH}(\text{R}^{10})-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{R}^{10}))-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ a

$-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^{10})-$, kde

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

přičemž R^8 a R^9 oba nepředstavují zároveň 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;

5 jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

10 **24.** Sloučeniny podle nároku 23, kde R^8 a R^9 představuje vždy fenylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

15 **25.** Sloučeniny podle nároku 23, kde R^8 a R^9 představuje vždy fenylmethylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

20 **26.** Sloučeniny podle nároku 23, kde R^8 a R^9 dohromady představují skupinu vzorce $-(CH_2)_5-$, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

25 **27.** Sloučeniny podle nároku 23, kde R^8 představuje butylskupinu a R^9 představuje methylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

30 **28.** Sloučeniny podle nároku 23, kde R^8 představuje 1,1-dimethylethylskupinu a R^9 představuje methylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

35 **29.** Sloučeniny podle nároku 23, kde R^8 a R^9 představuje vždy ethylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

40 **30.** Sloučeniny podle nároku 23, kde R^8 a R^9 představuje vždy 4-methylfenylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

45 **31.** Sloučeniny podle nároku 23, kde R^8 a R^9 představuje vždy 2-methylfenylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

50 **32.** Sloučeniny podle nároku 23, zvolené ze souboru, zahrnujícího

(4R-cis)-6-(2-kyanomethyl)-2,2-dimethyl-N,N-difenyl-1,3-dioxan-4-acetamid,

(4R-cis)-6-(2-kyanomethyl)-N,N-diethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetamid,

(4R-cis)-6-(2-kyanomethyl)-2,2-dimethyl-N,N-bis(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-acetamid,

(4R-cis)-N-butyl-6-(2-kyanomethyl)-N,2,2-trimethyl-1,3-dioxan-4-acetamid,

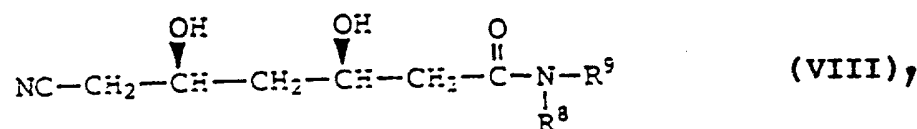
(4R-cis)-6-(2-kyanomethyl)-N-(1,1-dimethylethyl)-2,2-dimethyl-N-(fenylmethyl)-1,3-dioxan-4-acetamid,

(4R-cis)-1-[[6-(kyanomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetyl]piperidin, a

(4R-cis)-1-[[6-(kyanomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetyl]pyrrolidin;

jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

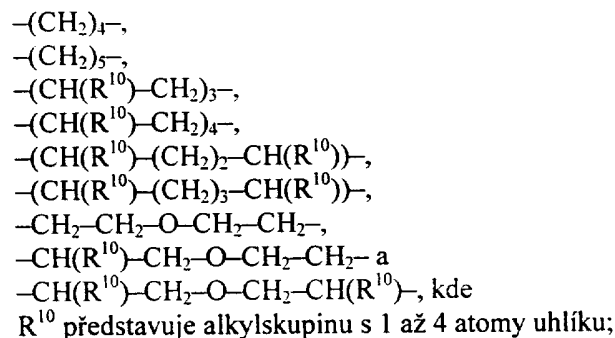
33. Sloučeniny obecného vzorce VIII



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



přičemž R^8 a R^9 oba nepředstavují zároveň 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 $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n představuje číslo 4 nebo 5;

jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

34. Sloučeniny podle nároku 33, kde R^8 a R^9 představuje vždy fenylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

5

35. Sloučeniny podle nároku 33, kde R^8 a R^9 představuje vždy fenylmethylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

10

36. Sloučeniny podle nároku 33, kde R^8 a R^9 dohromady představují skupinu vzorce $-(CH_2)_5-$, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

15

37. Sloučeniny podle nároku 33, kde R^8 představuje butylskupinu a R^9 představuje methylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

20

38. Sloučeniny podle nároku 33, kde R^8 představuje 1,1-dimethylethylskupinu a R^9 představuje fenylmethylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

25

39. Sloučeniny podle nároku 33, kde R^8 a R^9 představuje vždy ethylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

30

40. Sloučeniny podle nároku 33, kde R^8 a R^9 představuje vždy 4-methylfenylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

35

41. Sloučeniny podle nároku 33, kde R^8 a R^9 představuje vždy 2-methylfenylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

40

42. Sloučeniny podle nároku 33, zvolené ze souboru, zahrnujícího

[R-(R^* , R^*)]-6-kyano-3,5-dihydroxy-N,N-difenylhexanamid,

45

[R-(R^* , R^*)]-6-kyano-N,N-diethyl-3,5-dihydroxyhexanamid,

[R-(R^* , R^*)]-6-kyano-3,5-dihydroxy-N,N-bis(fenylmethyl)hexanamid,

[R-(R^* , R^*)]-N-butyl-6-kyano-3,5-dihydroxy-N-methylhexanamid,

50

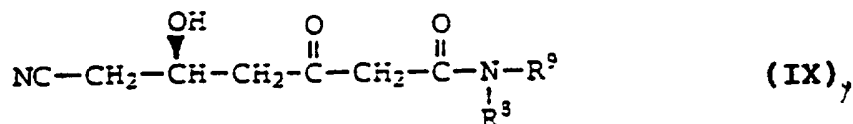
[R-(R^* , R^*)]-6-kyano-N-(1,1-dimethylethyl)-3,5-dihydroxy-N-(fenylmethyl)hexanamid,

[R-(R^* , R^*)]-gamma,epsilon-dihydroxy-alfa-oxo-1-piperidinheptannitril, a

[R-(R*,R*)]-gamma,epsilon-dihydroxy-alfa-oxo-1-pyrrolidinheptannitril;

jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů
5 obecného vzorce I podle nároku 1.

43. Sloučeniny obecného vzorce IX



10

kde

R⁸ a R⁹ nezávisle představuje vždy alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cyklopropylskupinu,
15 cyklobutylskupinu, cyklopentylskupinu, cyklohexylskupinu, benzylskupinu nebo
fenylskupinu, nebo

R⁸ a R⁹ dohromady představují skupinu vzorce

20

-(CH₂)₄-,
-(CH₂)₅-,
-(CH(R¹⁰)-CH₂)₃-,
-(CH(R¹⁰)-CH₂)₄-,
-(CH(R¹⁰)-(CH₂)₂-CH(R¹⁰))-,
25 -(CH(R¹⁰)-(CH₂)₃-CH(R¹⁰))-,
-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-,
-CH(R¹⁰)-CH₂-O-CH₂-CH₂- a
-CH(R¹⁰)-CH₂-O-CH₂-CH(R¹⁰)-, kde
R¹⁰ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

30

příčemž R⁸ a R⁹ oba nepředstavují zároveň methylskupinu; a

R¹¹ a R¹² nezávisle představuje vždy alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylskupinu, nebo
oba tyto symboly dohromady představují skupinu obecného vzorce -(CH₂)_n-, kde n
35 představuje číslo 4 nebo 5;

jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů
obecného vzorce I podle nároku 1.

40

44. Sloučeniny podle nároku 43, kde R⁸ a R⁹ představuje vždy fenylskupinu, jako meziprodukty
pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle
nároku 1.

45

45. Sloučeniny podle nároku 43, kde R⁸ a R⁹ představuje vždy fenylmethylskupinu, jako
meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného
vzorce I podle nároku 1.

50

46. Sloučeniny podle nároku 43, kde R^8 a R^9 dohromady představují skupinu vzorce $-(CH_2)_5-$, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

5

47. Sloučeniny podle nároku 43, kde R^8 představuje butylskupinu a R^9 představuje methylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

10

48. Sloučeniny podle nároku 43, kde R^8 představuje 1,1-dimethylethylskupinu a R^9 představuje fenylmethylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

15

49. Sloučeniny podle nároku 43, kde R^8 a R^9 představuje vždy ethylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

20

50. Sloučeniny podle nároku 43, kde R^8 a R^9 představuje vždy 2-methylfenylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

25

51. Sloučeniny podle nároku 43, kde R^8 a R^9 představuje vždy 4-methylfenylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

30

52. Sloučeniny podle nároku 43, zvolené ze souboru, zahrnujícího

(R)-6-kyano-5-hydroxy-3-oxo-N,N-difenylhexanamid,

35

(R)-6-kyano-N,N-diethyl-5-hydroxy-3-oxo-hexanamid,

(R)-6-kyano-5-hydroxy-3-oxo-N,N-bis(fenylmethyl)hexanamid,

(R)-N-butyl-6-kyano-5-hydroxy-N-methyl-3-oxo-hexanamid,

40

(R)-6-kyano-N-(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxy-3-oxo-N-(fenylmethyl)hexanamid,

(R)-epsílon-hydroxy-alfa,gamma-dioxo-1-piperidinheptannitril, a

45

(R)-epsílon-hydroxy-alfa,gamma-dioxo-1-pyrrolidinheptannitril,

jako meziprodukty pro výrobu trans-6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-onů obecného vzorce I podle nároku 1.

50

Konec dokumentu
