

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

- (22) Přihlášeno: **27.12.2001**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.01.2001**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/260505**  
(33) Země priority: **US**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:  
**(Věstník č: 3/2004)**  
(86) PCT číslo: **PCT/IB2001/002729**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/055519**

(21) Číslo dokumentu:

**2003-1893**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. :  
**C07D 405/06**  
**C07D 207/34**

(71) Přihlašovatel:  
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, Morris Plains,  
NJ, US

(72) Původce:  
Butler Donald Eugene, Ann Arbor, MI, US  
Dejong Randall Lee, Ann Arbor, MI, US  
Nelson Jade Douglas, Ann Arbor, MI, US  
Pamment Michael Gerard, Ann Arbor, MI, US  
Stuk Timothy Lee, Ann Arbor, MI, US

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

(54) Název přihlášky vynálezu:  
**Nový způsob přípravy fenylamidu 5-(4-  
fluorfenyl)-1-[2-((2R, 4R)-4-hydroxy-6-  
oxotetrahydropyran-2-yl)ethyl]-2-isopropyl-4-  
fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny**

(57) Anotace:  
Popisuje se vylepšená příprava fenylamidu 5-(4-fluorfenyl)-1-[2-((2R, 4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydropyran-2-yl)-ethyl]-2-isopropyl-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny, při které se methylkanoacetát převede osmi nebo méně kroky na požadovaný produkt, a také další důležité meziproducty použité v tomto způsobu.

**CZ 2003 - 1893 A3**

Nový způsob přípravy fenylamidu 5-(4-fluorfenyl)-  
-1-[2-((2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydropyran-2-yl)-ethyl]-  
2-isopropyl-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny

#### Oblast techniky

Popisuje se vylepšená příprava fenylamidu 5-(4-fluorfenyl)-  
-1-[2-((2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydropyran-2-yl)-ethyl]-  
-2-isopropyl-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny, při  
které se methylkyanoacetát převede osmi nebo méně kroky na  
požadovaný produkt, a také příprava dalších důležitých  
meziproduktů.

#### Dosavadní stav techniky

Fenylamid 5-(4-fluorfenyl)-1-[2-((2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetra-  
hydropyran-2-yl)-ethyl]-2-isopropyl-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karbo-  
xylové kyseliny je důležitý meziprodukt přípravy Lipitoru®  
(atorvastatin vápenatý), což je trihydrát vápenaté soli  
[R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenyl)-(β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-  
3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové  
kyseliny (2:1). Uvedená sloučenina je vhodná jako enzymový  
inhibitor reduktasy 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzymu A  
(HMG-CoA reduktasa) a je proto vhodná jako hypolipidemické  
a/nebo hypocholesterolemické činidlo.

Americký patent 4,681,893 uvádí některé trans-6-(2-(3- nebo  
4-karboxamido-substituovaný pyrrol-1-yl)alkyl)-4-hydroxypyran-  
2-ony jako je (±)-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-di-  
fenyl-1-[(2-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-  
1H-pyrrol-3-karboxamid.

Americký patent 5,273,995 uvádí (R,R) enantiomer kyseliny  
s otevřeným kruhem: trans-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl-  
en)-N,4-difenyl-1-[(2-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-

2-yl)ethyl)-1H-pyrol-3-karboxamid tj. [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenyl)-[ $\alpha,\beta$ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny.

Americké patenty 5,003,080; 5,097,045; 5,103,024; 5,124,482; 5,149,837; 5,155,251; 5,216,174; 5,245,047; 5,248,793; 5,280,126; 5,397,792; 5,342,952; 5,298,627; 5,446,054; 5,470,981; 5,489,690; 5,489,691; 5,510,488; 5,998,633 a 6,087,511 uvádí různé způsoby a klíčové meziprodukty přípravy atorvastatinu.

Krystalické formy atorvastatinu vápenatého uvádí americké patenty 5,969,156 a 6,121,461.

Syntézu fenylamidu 5-(4-fluorfenyl)-1-[2-((2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydropyran-2-yl)-ethyl]-2-isopropyl-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny uvádí americký patent 5,273,995.

V organické syntéze je dobře známá asymetrická redukce  $\beta$ -ketoesterů i  $\beta$ -diketonů. Ale v případě 1,3,5-trikarbonylových systémů dosahuje malých výtěžků a nízké stereoselektivity. Nízkou diastereo- a/nebo enantioselektivitu asymetrické hydrogenace u diketoesterů potvrzují např. publikace Saburi (Tetrahedron, 1997, 1993; 49) a Carpentier (Eur. J. Org. Chem., 1999; 3421). Navíc tento postup podle dosavadního stavu techniky vyžaduje vysoký tlak a dlouhou reakční dobu, což je pro velkovýrobu nevhodné.

My jsme ale překvapivě a neočekávaně zjistili, že diolové estery podle předkládaného vynálezu, estery (R)-7-(2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny, lze přímo získat z odpovídajících 1,3,5-trikarbonylových prekurzorů ve vysokém stereoselektivním výtěžku, a to za použití mírné a účinné ruthenem katalyzované asymetrické hydrogenační reakce, kdy se

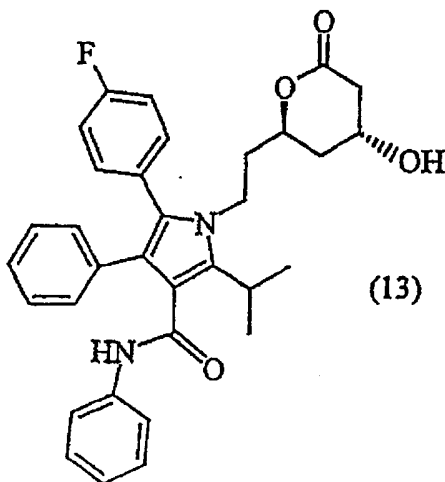
použijí chirální neracemické difosfinové ligandy v přítomnosti sekundárního aktivačního činidla, jako je protická kyselina.

#### Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je tak rychlý a účinný způsob přípravy fenylamidu 5-(4-fluorfenyl)-1-[2-((2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydropyran-2-yl)-ethyl]-2-isopropyl-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny. Předkládaný způsob eliminuje použití drahých chirálních výchozích látek (ethylester (R)-4-kyano-3-hydroxymáselné kyseliny) a nízkoteplotní diastereoselektivní boranovou redukcí. Dále jsme výrazně snížili reakční čas klíčové Paal-Knorrovy kondenzace.

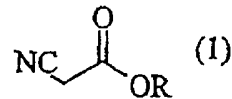
Předkládaný způsob tak vykazuje značné výhody oproti dosavadnímu stavu techniky a je využitelný pro velkovýrobu.

Prvním předmětem podle předkládaného vynálezu je zlepšený způsob přípravy sloučeniny vzorce 13



který zahrnuje:

(a) reakci sloučeniny vzorce 1



kde R je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina nebo heteroarylová skupina,

v rozpouštědle se sloučeninou vzorce (2)

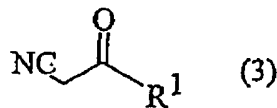


kde  $\text{R}^1$  je skupina  $-\text{XR}$ , kde X je O, S nebo Se,

nebo  $\text{R}^1$  je skupina  $\text{R}^3-\text{N}-\text{R}^2$ , kde  $\text{R}^2$  nebo  $\text{R}^3$  je nezávisle alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo arylová skupina, nebo  $\text{R}^2$  a  $\text{R}^3$  spolu tvoří skupinu  $-(\text{CH}_2)_4-$ , skupinu  $-(\text{CH}_2)_5-$ , skupinu  $-(\text{CH}(\text{R}^4)-\text{CH}_2)_3-$ , skupinu  $-(\text{CH}(\text{R}^4)\text{CH}_2)_4-$ , skupinu  $-(\text{CH}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{R}^4))-$ , skupinu  $-(\text{CH}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{R}^4))-$ , skupinu  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , skupinu  $-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , skupinu  $-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^4)$ ,

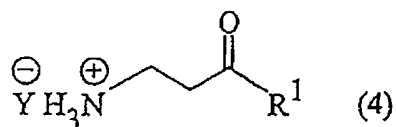
kde  $\text{R}^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, A je O, S nebo N a R je definován výše,

za získání sloučeniny vzorce 3



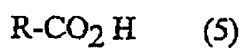
kde  $\text{R}^1$  je definován definován výše;

(b) reakci sloučeniny vzorce 3 s vodíkem v přítomnosti katalyzátoru a silné kyseliny v rozpouštědle za získání sloučeniny vzorce 4

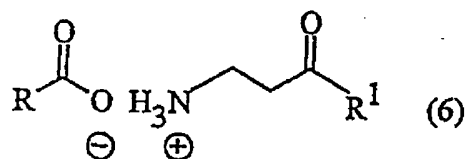


kde Y je atom chloru, bromu, skupina TsO, MsO nebo HS<sub>0</sub><sub>4</sub>, a R<sup>1</sup> je definován výše;

(c) reakci sloučeniny vzorce 4 s bází v rozpouštědle a pak přidání sloučeniny vzorce 5

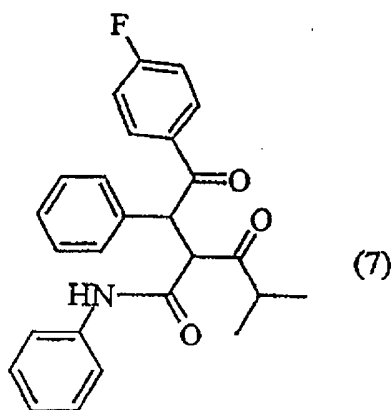


kde R je definován výše, v rozpouštědle za získání sloučeniny vzorce 6

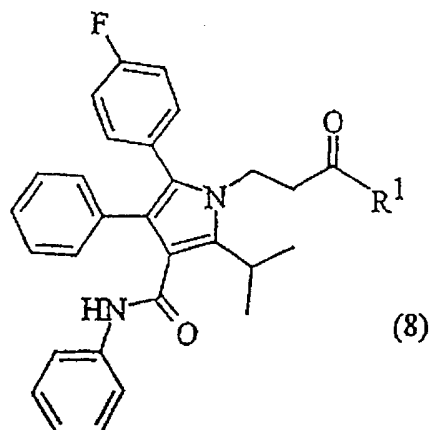


kde R a R<sup>1</sup> jsou definovány výše;

(d) reakci sloučeniny vzorce 6 se sloučeninou vzorce 7

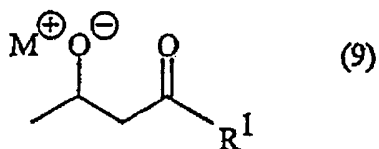


v rozpouštědle za odstraňování vody a získání sloučeniny vzorce 8

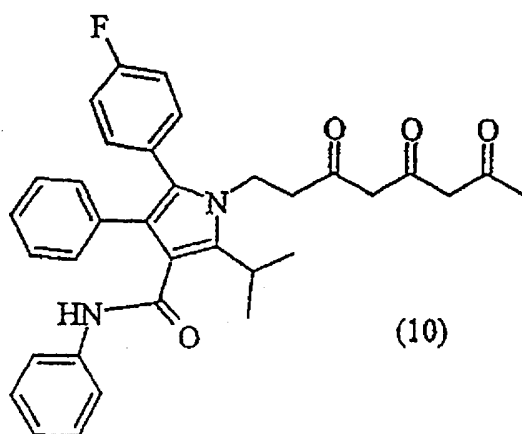


kde  $R^1$  je definován výše;

(e) reakci sloučeniny vzorce 8 se sloučeninou vzorce 9

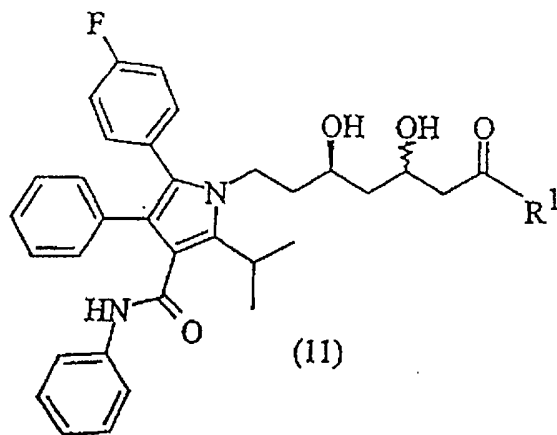


kde M je sodík, lithium, draslík, zinek, hořčík, měď, vápník nebo hliník a  $R^1$  je definován výše, v rozpouštědle v přítomnosti silné báze za získání sloučeniny vzorce 10

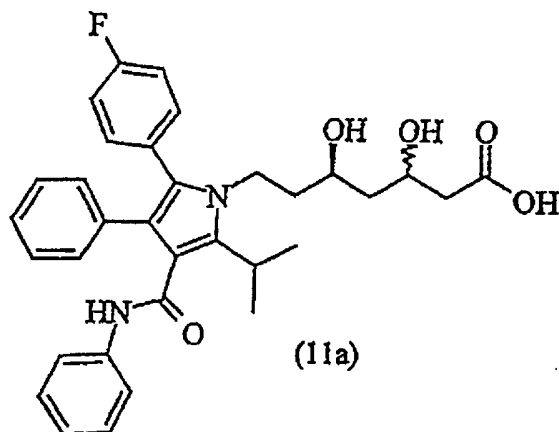


kde  $R^1$  je definován výše;

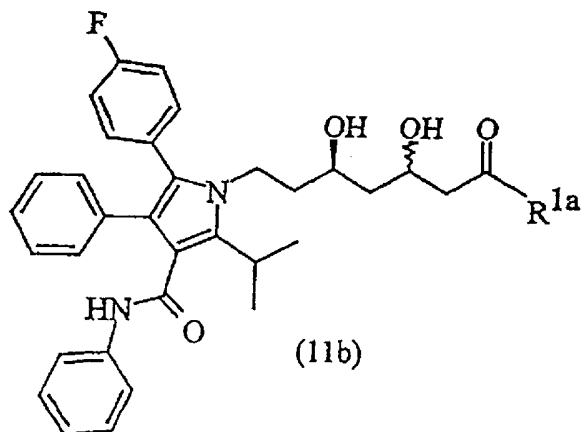
(f) reakci sloučeniny vzorce 10 s vodíkem v přítomnosti katalyzátoru v rozpouštědle v přítomnosti kyseliny za získání sloučeniny vzorce 11



kde R<sup>1</sup> je definován výše, nebo se sloučeninou vzorce 11a



(g) reakci sloučeniny vzorce 11b

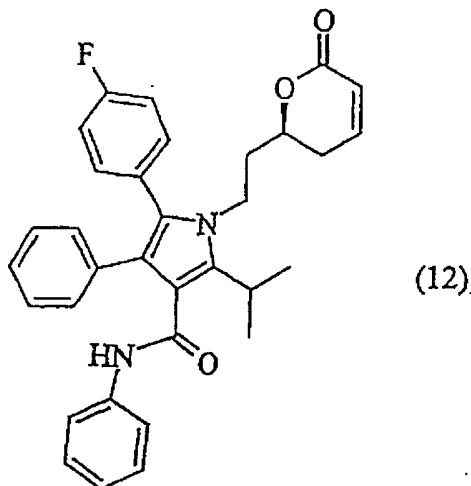


kde  $R^{1a}$  je skupina OH, skupina -XR, kde X je O, S nebo Se,

nebo  $R^{1a}$  je skupina  $R^3-N-R^2$ , kde  $R^2$  nebo  $R^3$  je nezávisle alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo arylová skupina, nebo  $R^2$  a  $R^3$  spolu tvoří skupinu  $-(CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH_2)_5-$ , skupinu  $-(CH(R_4)-CH_2)_3-$ , skupinu  $-(CH(R^4)CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_2-CH(R^4))-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_3-CH(R^4))-$ , skupinu  $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2-CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2-CH(R^4)$ ,

kde  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, A je O, S nebo N a R je definován výše,

v a rozpouštědle v přítomnosti kyseliny, a pak reakci s bází, acylačním činidlem a acylačním katalyzátorem v rozpouštědle za získání sloučeniny vzorce 12



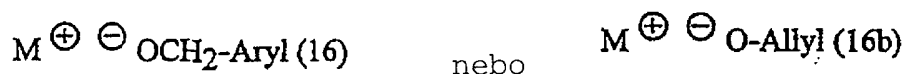
(h) reakci sloučeniny vzorce 12 s HO-M v alkoholu vzorce 17 nebo 17b

HOCH<sub>2</sub>-Aryl (17)

nebo HO-Allyl (17b)

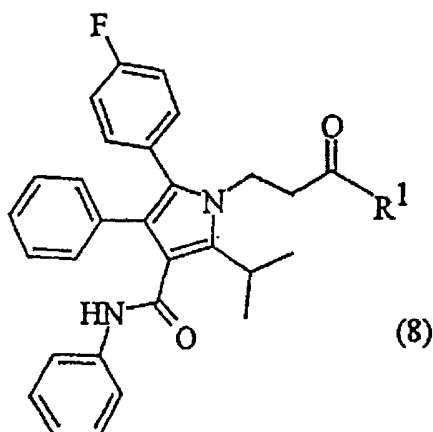
kde M je sodík, lithium, draslík, zinek, hořčík, měď, vápník nebo hliník;

nebo se sloučeninou vzorce 16 nebo 16b

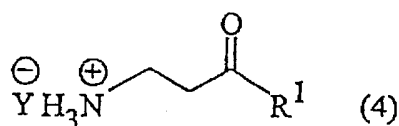


kde M je definován výše v alkoholu vzorce 17 nebo 17b, kde arylová skupina nebo alylová skupina ve sloučenině vzorce 16 nebo 16b a 17 nebo 17b je stejná, v rozpouštědle a pak přidání vodíku v přítomnosti katalyzátoru a kyseliny za získání sloučeniny vzorce 13.

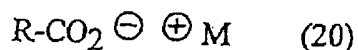
Druhým předmětem předkládaného vynálezu je zlepšený způsob přípravy sloučeniny vzorce 8



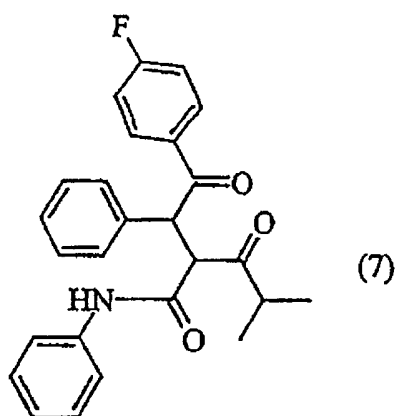
kde  $R^1$  je definován výše, který zahrnuje reakci sloučeniny vzorce 4



kde Y je Cl, Br, skupina TsO, skupina MsO nebo skupina HSO<sub>4</sub>, a  $R^1$  je definován výše, se sloučeninou vzorce 20

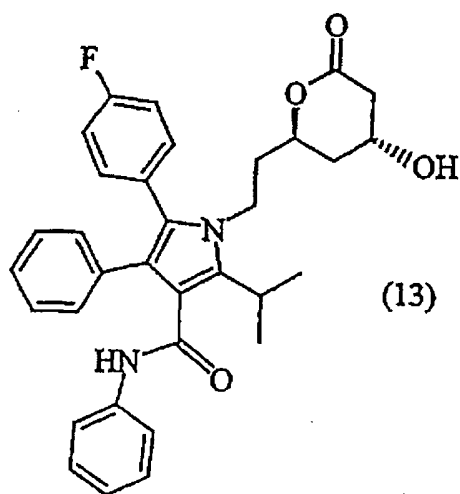


kde R a M jsou definovány výše, se sloučeninou vzorce 7



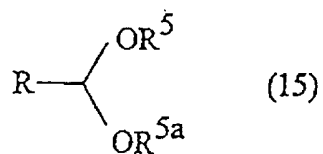
v rozpouštědle za odstranění vody a za získání sloučeniny vzorce 8.

Třetím předmětem předkládaného vynálezu je zlepšený způsob přípravy sloučeniny 13



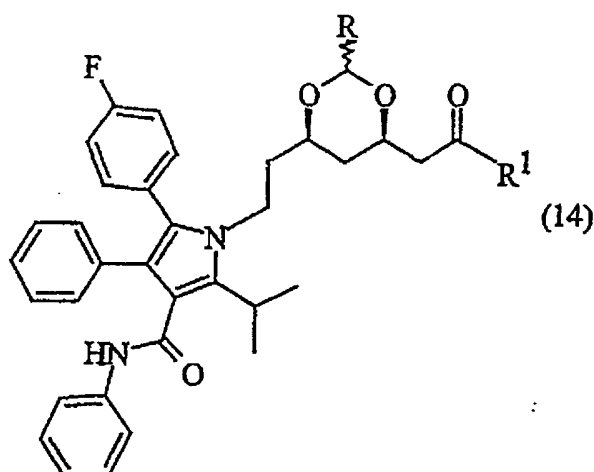
který zahrnuje

(a) reakci sloučenin vzorce 11 s acetalem vzorce 15



kde  $R^5$  a  $R^{5a}$  jsou nezávisle (stejně nebo různé) methylová skupina, ethylová skupina, nebo skupina  $-(CH_2)_n-$ , kde  $n$  je celé

číslo 2 až 4, a R je definován výše, v rozpouštědle v přítomnosti kyseliny a pak přidání aldehydu odpovídajícího předchozímu acetalu v přítomnosti báze za získání sloučeniny vzorce 14

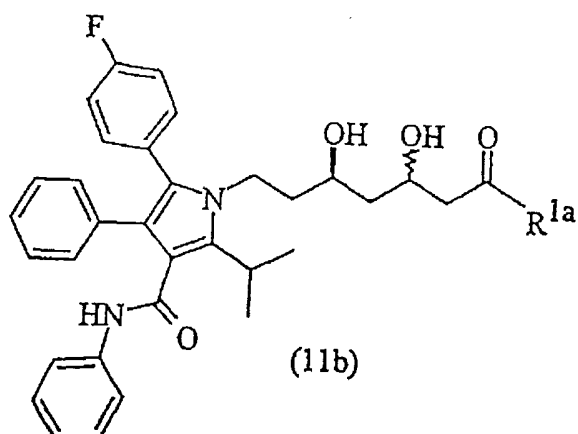


kde  $R^1$  a R jsou definovány výše;

(b) reakci sloučeniny vzorce 14 v nukleofilním rozpouštědle v přítomnosti kyseliny nebo popřípadě reakci s vodíkem v přítomnosti katalyzátoru a kyseliny v rozpouštědle za získání sloučeniny vzorce 13; a

(c) alternativně reakci sloučeniny vzorce 11 nebo 11a v nenukleofilním rozpouštědle v přítomnosti kyseliny za získání sloučeniny vzorce 13.

Čtvrtým předmětem předkládaného vynálezu je způsob přípravy sloučeniny vzorce 11b

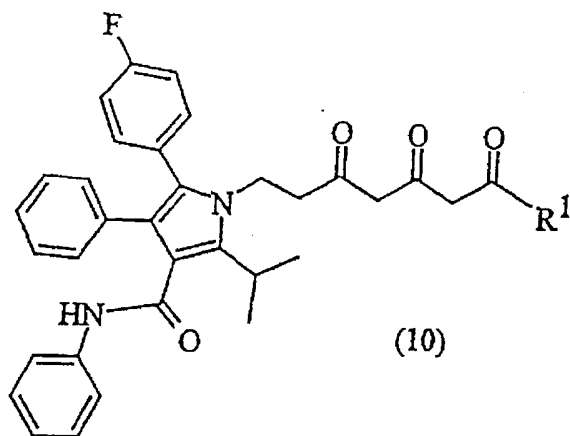


kde  $R^{1a}$  je skupina OH nebo  $-XR$ , kde X je O, S nebo Se,

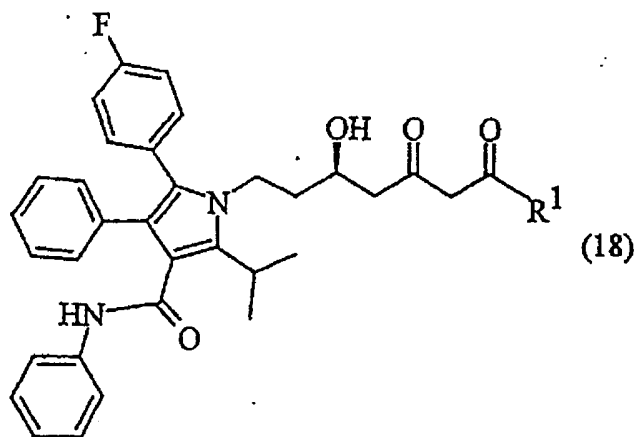
nebo  $R^{1a}$  je skupina  $R^3-N-R^2$ , kde  $R^2$  nebo  $R^3$  je nezávisle alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo arylová skupina, nebo  $R^2$  a  $R^3$  spolu tvoří skupinu  $-(CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH_2)_5-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-CH_2)_3-$ , skupinu  $-(CH(R^4)CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_2-CH(R^4))-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_3-CH(R^4))-$ , skupinu  $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2-CH(R^4)$ ,

kde  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, A je O, S nebo N a R je alkylová skupina, arylová skupina nebo heteroarylová skupina, který zahrnuje:

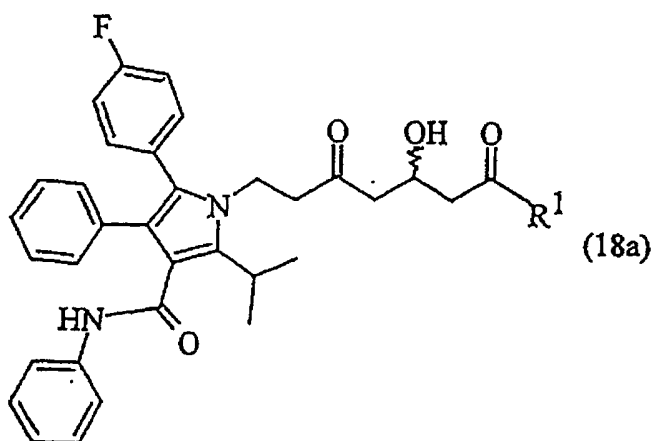
(a) reakci sloučeniny vzorce 10



kde  $R^1$  je definován výše, s jedním molem vodíku v přítomnosti katalyzátoru v rozpouštědle v přítomnosti kyseliny za získání sloučeniny vzorce 18 a/nebo vzorce 18a



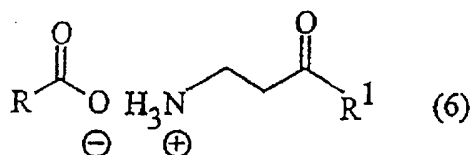
a



kde  $R^1$  je definován výše; a

(b) reakci buď sloučeniny vzorce 18 nebo 18a s vodíkem v přítomnosti katalyzátoru v rozpouštědle v přítomnosti kyseliny za získání sloučeniny vzorce 11b.

Pátým předmětem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce 6

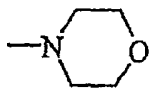


kde R je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina nebo heteroarylová skupina, a  $R^1$  je skupina XR, kde X je O, S nebo Se,

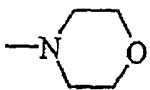
nebo  $R^1$  je skupina  $R^3-N-R^2$ , kde  $R^2$  nebo  $R^3$  je nezávisle alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo arylová skupina, nebo  $R^2$  a  $R^3$  spolu tvoří skupinu  $-(CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH_2)_5-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-CH_2)_3-$ , skupinu  $-(CH(R^4)CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_2-CH(R^4))-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_3-CH(R^4))-$ , skupinu  $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2-CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2-CH(R^4)$ ,

kde  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, A je O, S nebo N a R je definován výše.

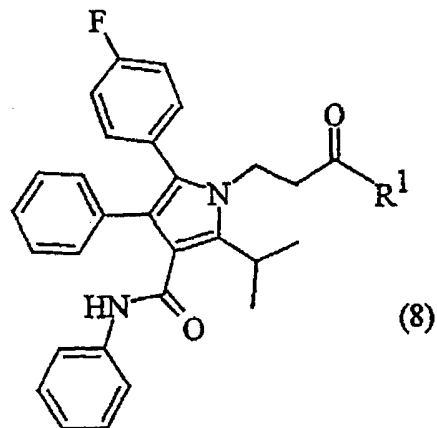
Zejména výhodná je sloučenina vzorce 6, kde R je skupina  $PhCH_2-$  nebo skupina  $(CH_3)_3-C-$  a  $R^1$  je skupina



Výhodnější je sloučenina vzorce 6, kde R je skupina  $PhCH_2-$  a  $R^1$  je skupina

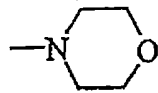


Šestým předmětem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce 8

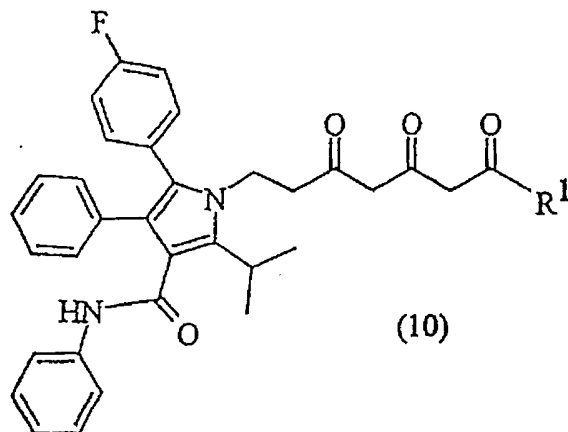


kde  $R^1$  je definován výše.

Zejména výhodná je sloučenina vzorce 8, kde  $R^1$  je skupina

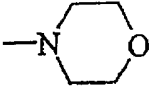


Sedmým předmětem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce 10 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl

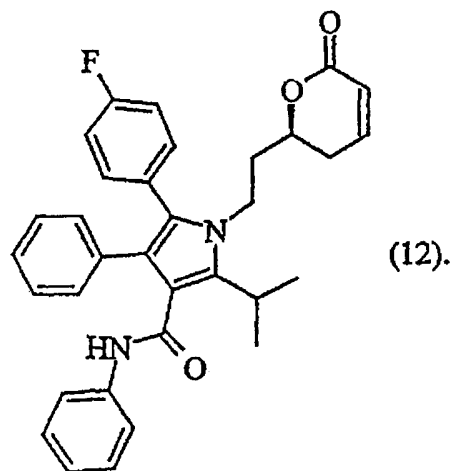


kde  $R^1$  je definován výše.

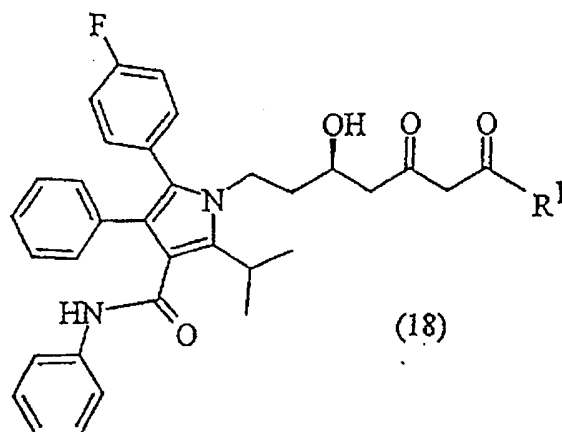
Zejména výhodná je sloučenina vzorce 10, kde  $R^1$  -O-t-butylová skupina, -O-isopropylová skupina, -O-ethylová skupina,

-O-methylová skupina, skupina , nebo skupina  $-NMe_2$ .

Osmým předmětem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce 12

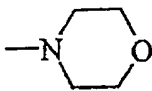


Devátým předmětem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce 18 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl

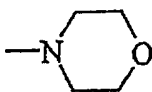


kde  $R^1$  je definován výše.

Zejména výhodná je sloučenina vzorce 18, kde  $R^1$  je -O-t-butylová skupina, -O-isopropylová skupina, -O-ethylová

skupina, -O-methylová skupina, skupina  nebo skupina -NMe<sub>2</sub>.

Desátým předmětem předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce 18a nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde R<sup>1</sup> je definován výše.

Zejména výhodná je sloučenina vzorce 18a, kde R<sup>1</sup> je -O-t-butylová skupina, -O-isopropylová skupina, -O-ethylová skupina, -O-methylová skupina, skupina  nebo skupina -NMe<sub>2</sub>.

Termín „alkylová skupina“ je přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, jako je methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, sek-butylová skupina, isobutylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina, n-heptylová skupina, n-oktylová skupina apod.

„Alkokyskupina“ a „thioalkokyskupina“ je O-alkylová skupina nebo S-alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku definovaná výše jako „alkylová“ skupina.

„Cykloalkylová skupina“ je nasycený uhlovodíkový kruh obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, jako je například cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina, cyklooktylová skupina apod.

„Arylová skupina“ je aromatický zbytek, kterým je fenylová skupina, fenylalkylová skupina, fenylová skupina substituovaná

1 až 4 substituenty ze skupiny, kterou tvoří alkylové skupiny definované výše, alkoxy skupiny definované výše, thioalkoxy skupiny definované výše, atomy halogenů, triflnormethylová skupina, dialkylaminoskupiny definované výše u alkylové skupiny, nitroskupina, kyanoskupina, skupiny  $-C(O)-N(\text{alkyl})_2$  definované výše u alkylové skupiny, skupiny  $-(CH_2)_{n_2}-N(\text{alkyl})_2$  kde  $n_2$  je celé číslo 1 až 5, a alkylová skupina je definována výše a skupina  $-(CH_2)_{n_2}-N-C(O)-\text{alkylová skupina}$  definovaná výše u alkylové skupiny a  $n_2$  je definován výše.

„Allylová skupina“ je uhlovodíkový zbytek obsahující 3 až 8 atomů uhlíku a dvojnou vazbu mezi atomy uhlíku číslo 2 a 3 nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty na atomech uhlíku nesoucích dvojnou vazbu vybraným ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina nebo arylová skupina definované výše, a je to například propenylová skupina, 2-butenylová skupina, cinnamylová skupina apod.

„Arylalkylová skupina“ je aromatický zbytek připojený k alkylové skupině, kde arylová skupina a alkylová skupina jsou definovány výše, například benzylová skupina, fenylethylová skupina, 3-fenylpropylová skupina, (4-chlorfenyl)methylová skupina apod.

„Alkalický kov“ je kov ze skupiny IA periodické tabulky jako například lithium, sodík, draslík apod.

„Kov alkalické zeminy“ je kov ze skupiny IIA periodické tabulky jako například vápník, barium, stroncium, hořčík apod.

„Heteroarylová skupina“ je 5- a 6-členný heteroaromatický zbytek, který může být popřípadě anelovaný s benzenovým kruhem obsahujícím 1 až 3 heteroatomy ze skupiny, kterou tvoří N, O a S, jako například heteroaromatický zbytek, kterým je 2- nebo 3-thienylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, 2- nebo 3-pyrrolylová skupina, 2-, 3- nebo 4-pyridinylová skupina,

2-pyrazinylová skupina, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinylová skupina, 3- nebo 4-pyridazinylová skupina, 1H-indol-6-ylová skupina, 1H-indol-5-ylová skupina, 1H-benzimidazol-6-ylová skupina, 1H-benzimidazol-5-ylová skupina, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová skupina, 3-, 4- nebo 5-isothiazolylová skupina, 2-, 4- nebo 5-imidazolylová skupina, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylová skupina, nebo 2- nebo 5-thiadiazolylová skupina apod., popřípadě substituovaný substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina definovaná výše, alkoxy skupina definovaná výše, thioalkoxy skupina definovaná výše, atom halogenu, trifluormethyllová skupina, dialkylaminoskupina definovaná výše u alkylové skupiny, nitroskupina, kyanoskupina, skupina  $-C(O)-N(alkyl)_2$  definovaná výše u alkylové skupiny, skupina  $-(CH_2)_{n_2}-N(alkyl)_2$  kde  $n_2$  je celé číslo od 1 do 5 a alkylová skupina je definována výše, a skupina  $-(CH_2)_{n_2}-N(alkyl)-C(O)-alkylová$  skupina definovaná výše u alkylové skupiny a index  $n_2$  je definován výše.

Farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli podle předkládaného vynálezu jsou soli anorganických kyselin, jako je chlorovodíková, dusičná, fosforečná, sírová, bromovodíková, jodovodíková, fluorovodíková, fosforitá kyselina apod. a soli netoxických organických kyselin, jako je alifatická mono- a dikarboxylová kyselina, fenyl-substituovaná alkanová kyselina, hydroxyalkanová kyselina, alkandiová kyselina, aromatická kyselina, alifatická a aromatická sulfonová kyselina apod. Těmito solemi jsou tak síran, pyrosulfát, bisulfát, sulfit, bisulfit, dusičnan, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, chlorid, bromid, jodid, acetát, trifluoracetát, propionát, kaprylát, isobutyrylát, oxalát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, maleát, mandelát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, dinitrobenzoát, fthalát, benzensulfonát, toluensulfonát, fenylacetát, citrát, laktát, maleát, tartarát, methansulfonát apod.

Patří sem i soli aminokyselin, jako je arginát apod. a glukonát, galakturonát (viz. například Berge S. M. a kol., „Pharmaceutical Salts“, J. of Pharm. Sci., 1977; 66:1).

Kyselá adiční soli uvedených bázeických sloučenin se připraví konvenčním spojením volné báze s dostatečným množstvím požadované kyseliny za vzniku soli. Volnou bázi lze regenerovat spojením soli s bázi a konvenční izolací volné báze. Volné báze se liší od odpovídající soli v některých fyzikálních vlastnostech, jako je rozpustnost v polárním rozpouštědle, ale jinak jsou pro účely předkládaného vynálezu ekvivalentní.

Farmaceuticky přijatelné bázeické adiční soli vznikají reakcí s kovy nebo aminy, jako jsou alkalické kovy a kovy alkalických zemin nebo organické aminy. Příklady kovů použitých jako kationty jsou sodík, draslík, hořčík, vápník apod. Příklady vhodných aminů jsou N,N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain, cholin, diethanolamin, dicyklohexylamin, ethylendiamin, N-methylglukamin a prokain (viz. například Berge S.M. a kol., „Pharmaceutical Salts“, J. Pharma Sci., 1977; 66:1).

Bázeické adiční soli uvedených kyselých sloučenin se připraví konvenční reakcí volné kyselá formy s dostatečným množstvím požadované báze za vzniku soli. Kyselou formu lze regenerovat reakcí soli s kyselinou a izolací volné kyseliny běžným způsobem. Volné kyselá formy se liší od příslušné soli v některých fyzikálních vlastnostech, jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale jinak jsou pro účely předkládaného vynálezu ekvivalenty svých volných kyselin.

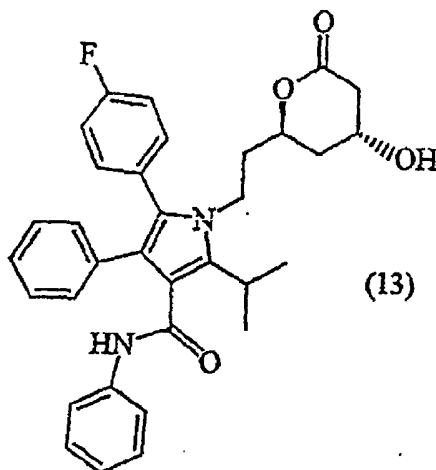
Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou dále existovat v nesolvatované i solvatované formě včetně hydrátu. Solvatované formy včetně hydrátů jsou obecně ekvivalenty nesolvatovaných forem a patří do podstaty předkládaného vynálezu.

Následuje seznam zkratek:

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>  | kyselina sírová                                |
| NaOMe                           | methoxid sodný                                 |
| MeOH                            | methanol                                       |
| MtBE                            | methyl-t-butylether                            |
| GC                              | plynová chromatografie                         |
| Pt/C                            | platina na uhlí                                |
| Pd/C                            | palladium na uhlí                              |
| H <sub>2</sub>                  | vodík  |
| HCl                             | chlorovodíková kyselina                        |
| Hg                              | rtuť   |
| psi                             | libra na čtyřerečný palec                      |
| iPrOH (IPA)                     | isopropylalkohol                               |
| HPLC                            | kapalinová chromatografie s vysokým rozlišením |
| NaOH                            | hydroxid sodný                                 |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | dichlormethan (methylenchlorid)                |
| DMSO-d <sub>6</sub>             | deuterovaný dimethylsulfoxid                   |
| THF                             | tetrahydrofuran                                |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | síran sodný                                    |
| nBuLi                           | n-butyllithium                                 |
| NaCl                            | chlorid sodný                                  |
| KOtBu                           | t-butoxid draselný                             |
| NaHCO <sub>3</sub>              | hydrogenuhličitan sodný                        |
| BnOH                            | benzylalkohol                                  |
| Pd(OH) <sub>2</sub> /C          | hydroxid palladnatý na uhlí                    |
| H <sub>2</sub> O                | voda   |
| PivOH                           | pivalová kyselina                              |
| PhCHO                           | benzaldehyd                                    |
| PhCH <sub>3</sub>               | toluen   |
| CDCl <sub>3</sub>               | deuterovaný chloroform                         |
| BnONa                           | benzylát sodný                                 |
| NH <sub>4</sub> OH              | hydroxid amonný                                |
| PhCH(OMe) <sub>2</sub>          | dimethylacetal benzaldehydu                    |

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| MsOH                                | methansulfonová kyselina  |
| pTsoH                               | para-toluensulfonová kyselina   |
| CSA                                 | kafrsulfonová kyselina  |
| Ph                                  | fenylová skupina  |
| NaH                                 | hydrid sodný  |
| KH                                  | hydrid draselný   |
| EtOAc                               | ethylacetát   |
| tBuOH (HOtBu)                       | t-butanol   |
| PhCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H | fenyloctová kyselina  |
| NaNH <sub>2</sub>                   | amid sodný  |
| KHMDS                               | hexamethyldisilazid draselný  |
| LAH                                 | lithiumaluminiumhydrid  |
| Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>   | palladium na alumině  |
| APCI                                | chemická ionizace za atmosférického tlaku   |
| ESI                                 | elektrosprejová ionizace  |
| DCI                                 | přímá chemická ionizace   |
| <sup>1</sup> H NMR                  | protonová nukleární magnetická rezonanční spektroskopie                               |
| <sup>13</sup> C NMR                 | uhlíková nukleární magnetická rezonanční spektroskopie                                |
| BINAP                               | (R)-(+)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl  |
| pTol-BINAP                          | (R)-(+)-bis(di-p-tolylfosfino)-1,1'-binaftyl  |
| Cl-MeO-BIPHEP                       | [(R)-(+)-5,5'-dichlor-6,6'-dimethoxy-<br>[1,1'-bifenyl]-2,2'-diyl]-bis-difenylfosfin  |
| C2-TunaPhos                         | [(12aR)-6,7-dihydrodibenzo[e,g][1,4]dioxocin-<br>1,12-diyl]-bis-difenylfosfin         |
| C4-TunaPhos                         | [(14aR)-6,7,8,9-tetrahydrodibenzo[b,d]-<br>[1,6]dioxecin-1,14-diyl]-bis-difenylfosfin |
| MeO-BIPHEP                          | [(1S)-(-)-6,6'-dimethoxy[1,1'-bifenyl]-2,2'-diyl]-<br>bis-difenylfosfin               |
| p-cymen                             | 4-isopropyltoluen   |
| ee                                  | enantiomerní přebytek   |
| HRMS                                | hmotostní spektrometrie s vysokým rozlišením  |
| m/z                                 | poměr hmotost/náboj   |
| t <sub>R</sub>                      | retenční čas  |

Způsob podle předkládaného vynálezu je nová, zlepšená, ekonomická a komerčně využitelná metoda přípravy sloučenin vzorce 13



Způsob podle předkládaného vynálezu je popsán ve schématu 1, kdy sloučenina vzorce 1, kde R je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina nebo heteroarylová skupina, reaguje se sloučeninou vzorce 2, kde  $R^1$  je skupina  $-XR$ ,

kde X je O, S, Se,

nebo  $R^1$  je skupina  $-N-R^2R^3$ , kde  $R^2$  nebo  $R^3$  jsou nezávisle alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylalkylová skupina nebo arylová skupina, nebo  $R^2$  a  $R^3$  spolu tvoří skupinu  $-(CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH_2)_5-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-CH_2)_3-$ , skupinu  $-(CH(R^4)CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_2-CH(R^4))-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_3-CH(R^4))-$ , skupinu  $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2-CH(R^4)$ ,

kde  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, A je O, S nebo N a R je definován výše, v rozpouštědle, jako je například methyl-t-butylether apod., za získání sloučeniny vzorce 3, kde  $R^1$  je definován výše. Reakce se vhodně provádí se

sloučeninou vzorce 2, kde  $R^1-H$  je morfolin, v methyl-t-butyl-etheru.

Sloučenina vzorce 3 reaguje s vodíkem v přítomnosti katalyzátoru, jako je například Pt/C nebo Pd/C, v přítomnosti silné kyseliny, jako je například chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, p-toluensulfonová kyselina, methansulfonová kyselina, sírová kyselina apod. (popřípadě se redukce provádí s houbou Ni/NH<sub>4</sub>OH, kovovými hydridy apod. za získání volné báze sloučeniny vzorce (4)) v rozpouštědle, jako je například methanol, ethanol apod., za získání sloučeniny vzorce 4, kde Y je Cl, Br, TsO, MsO nebo HSO<sub>4</sub> a  $R^1$  je definován výše.

Reakce se vhodně provádí v přítomnosti Pt/C, chlorovodíkové kyseliny a vodíku v methanolu.

Sloučenina vzorce 4 reaguje s bází, jako je například methoxid sodný apod., v rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, toluen, methyl-t-butylether apod., a v alkoholu, jako je například isopropanol, ethanol, methanol apod., za získání volné báze. Následuje reakce se sloučeninou vzorce 5, kde R je definován výše, v rozpouštědle, jako je například isopropanol, tetrahydrofuran apod., za získání sloučeniny vzorce 6, kde R je definován výše. Volná báze sloučeniny vzorce 4 může popřípadě reagovat se sloučeninou vzorce 5 za získání sloučeniny vzorce 6. Reakce se vhodně provádí s methoxidem sodným v methyl-t-butyletheru a methanolu za získání volné báze. Následuje reakce s fenylacetovou kyselinou v tetrahydrofuranu.

Sloučenina vzorce 6 reaguje se sloučeninou vzorce 7 v rozpouštědle, jako je například aprotické, aprotické, polární nebo nepolární rozpouštědlo, například tetrahydrofuran apod., za odstraňování vody pomocí chemického sušidla, jako jsou například molekulární síta apod., nebo pomocí Dean-Starkova nastav-

ce nebo pomocí azeotropické destilace s vhodným rozpouštědlem, jako je například toluen apod., za získání sloučeniny vzorce 8, kde  $R^1$  je definován výše. Reakce se vhodně provádí s aktivovanými molekulovými síty 3A v tetrahydrofuranu.

Sloučenina vzorce 8 reaguje se sloučeninou vzorce 9, kde M je sodík, lithium, draslík, zinek, hořčík, měď, vápník nebo hliník a  $R^1$  je definován výše, v rozpouštědle, jako je například nereaktivní aprotické rozpouštědlo, například tetrahydrofuran, toluen apod. v přítomnosti silné báze, jako je například n-butyllithium, hexamethyldisilazid lithný nebo draselný, diisopropylamid lithný apod., za získání sloučeniny vzorce 10, kde  $R^1$  je definován výše. Reakce se vhodně provádí se sloučeninou vzorce 9, kde M je sodík, báze je n-butyllithium a rozpouštědlo je tetrahydrofuran.

Karboonyly sloučeniny vzorce 10 jsou ve schématu 1 uvedeny v keto formě. Sloučeniny vzorce 10 ale mohou podléhat „keto-enol“ tautomerii a tak může existovat několik tautomerních forem, které patří do podstaty předkládaného vynálezu.

Sloučenina vzorce 10 reaguje s vodíkem v přítomnosti katalyzátoru, jako je například chirální neracemický (II)-difosfinový komplex ruthenia - například rutheniový katalyzátor, jako je oligomer [dichlor-(1,5-cyklooktadien)]ruthenia (II) a chirální difosfinový ligand, jako je [(R)-(+)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl]. V této redukční reakci lze ale použít libovolný chirální neracemický ruthenium (II)/difosfin komplex - například rutheniový (II) katalyzátor jako [dibrom-(1,5-cyklooktadien)]ruthenium (II) dimer, (bis-(2-methallyl)-cyklookta-1,5-dien)ruthenium (II) a [dichlor(p-cymen)] ruthenium (II) dimer apod. Příklady účinných chirálních difosfinových ligandů jsou 2,2'-bis(di-p-tolylfosfino)-1,1'-binaftyl, 2-difenylfosfinomethyl-4-difenylfosfino-1-t-butoxykarbonyl-pyrrolidin, tricyklo[8.2.2.24,7]hexadeka-

4,6,10,12,13,15-hexaen-5,11-diyl-bis(difenylfosfin)-deriváty,  
 4,4'-bidibenzofuran-3,3'-diylbis(difenylfosfin), 6,6'-  
 dimethoxy[1,1'-bifenyl]-2,2'-diyl]bis-difenylfosfin, [5,5'-  
 dichlor-6,6'-dimethoxy[1,1'-bifenyl]-2,2'-diyl]-bis-  
 difenylfosfin a 1,2-bis(2,5-dimethylfosfolano)deriváty apod.,  
 v rozpouštědle, jako je například methanol, ethanol, isoprop-  
 anol apod. popřípadě v přítomnosti pomocného rozpouštědla na-  
 příklad dichlormethanu, tetrahydrofuranu, toluenu apod., v  
 přítomnosti kyseliny, jako je například chlorovodíková kyseli-  
 na, bromovodíková kyselina, Dowex(R) iontově výměnná pryskyři-  
 ce apod. za získání sloučeniny vzorce 11 nebo sloučeniny vzor-  
 ce 11a, kde  $R^1$  je definován výše. Reakce se vhodně provádí s  
 dichlor(p-cymen)rutheniem(II) dimerem a [(R)-(+) -5,5'-dichlor-  
 6,6'-dimethoxy[1,1'-bifenyl]-2,2'-diyl]-bis-difenylfosfinem v  
 methanolu v přítomnosti bromovodíkové kyseliny.

Sloučenina vzorce 11b, kde  $R^{1a}$  je OH, -XR, kde X je O, S nebo  
 Se, nebo  $R^{1a}$  je skupina  $-N-R^2R^3$ , kde  $R^2$  nebo  $R^3$  jsou nezávisle  
 alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylalkylová skupina  
 nebo arylová skupina,

nebo  $R^2$  a  $R^3$  spolu tvoří skupinu  $-(CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH_2)_5-$ ,  
 skupinu  $-(CH(R^4)-CH_2)_3-$ , skupinu  $-(CH(R^4)CH_2)_4-$ , skupinu -  
 $(CH(R^4)-(CH_2)_2-CH(R^4))-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_3-CH(R^4))-$ , skupi-  
 nu  $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2CH_2-$ , skupinu -  
 $CH(R^4)-CH_2-A-CH_2-CH(R^4)$ ,

kde  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, A je  
 O, S nebo N a R je alkylová skupina, arylová skupina, aryl-  
 alkylová skupina nebo heteroarylová skupina,

reaguje s kyselinou, jako je například p-toluensulfonová kyse-  
 lina, kafrsulfonová kyselina, sírová kyselina, chlorovodík  
 apod. v nenukleofním rozpouštědle, jako je například toluen,  
 acetonitril, dichlormethan, methyl-t-butylether apod., a pak

reaguje s bázi, jako je například triethylamin, pyridin, diisopropylethylamin apod. a s acylačním činidlem, jako je například ocetanhydrid, benzoylchlorid, benzylchlorformiát apod. v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu za získání sloučeniny vzorce 12. Reakce se vhodně provádí v toluenu v přítomnosti p-toluensulfonové kyseliny a pak reakcí s triethylaminem, acetanhydridem a 4-dimethylaminopyridinem v toluenu.

Sloučenina vzorce 12 reaguje s HO-M v alkoholu vzorce 17 nebo 17b, kde M je sodík, lithium, draslík, zinek, hořčík, měď, vápník nebo hliník, nebo se sloučeninou vzorce 16 nebo 16b, kde M je definován výše, v alkoholu vzorce 17 nebo 17b, kde arylová skupina nebo alylová skupina ve sloučenině vzorce 16 nebo 16b a 17 nebo 17b je stejná, ve volitelném pomocném rozpouštědle, jako je například nenukleofilní rozpouštědlo jako aceton, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan apod. Pak následuje adice vodíku v přítomnosti katalyzátoru, jako je například Pd(OH)<sub>2</sub>/C, Pd/C, Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> apod. v přítomnosti kyseliny, jako je například chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, sírová kyselina apod., za získání sloučeniny vzorce 13. Reakce se vhodně provádí s hydroxidem sodným v benzylalkoholu a pak hydrogenací v přítomnosti Pd(OH)<sub>2</sub>/C a sírové kyseliny.

Způsob podle předkládaného vynálezu v jeho druhém aspektu je uveden ve schématu 2, kde sloučenina vzorce 4 připravená podle schématu 1 reaguje se sloučeninou vzorce 20, kde R a M jsou definovány výše, a sloučeninou vzorce 7 za odstraňování vody pomocí chemického sušidla, jako jsou například molekulární síta apod. nebo pomocí Dean-Starkova nástavce nebo pomocí azeotropické destilace s vhodným rozpouštědlem, jako je například tetrahydrofuran, toluen apod., za získání sloučeniny vzorce 8, kde R<sup>1</sup> je definován výše. Reakce se vhodně provádí se sloučeninou vzorce 20, kde R je skupina PhCH<sub>2</sub> a M je sodík, v přítomnosti aktivovaných molekulových sít 3A v tetrahydrofuranu.

Způsob podle předkládaného vynálezu v jeho třetím aspektu je uveden ve schématu 3, kde sloučenina vzorce 11 reaguje s acetalem vzorce 15, kde  $R^5$  a  $R^{5a}$  jsou nezávisle stejné nebo různé zbytky ze skupiny, kterou tvoří methylová skupina, ethylová skupina nebo skupina  $-(CH_2)_n-$ , kde  $n$  je celé číslo 2 až 4 a  $R$  je definován výše, v přítomnosti kyseliny, jako je například chlorovodíková kyselina, pyridinium-p-toluenesulfonát, p-toluensulfonová kyselina apod., v rozpouštědle, jako je například toluen, dichlormethan, methyl-t-butylether apod. Pak následuje adice aldehydu odpovídajícího předchozímu acetalu vzorce 15 v přítomnosti silné báze, jako je například nenukleofilní báze například t-butoxid draselný, bis(trimethylsilyl)-amid sodný, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en apod, za získání sloučeniny vzorce 14, kde  $R^1$  a  $R$  jsou definovány výše. Reakce se vhodně provádí s benzaldehyd-dimethylacetalem v toluenu v přítomnosti p-toluensulfonové kyseliny a pak přidáním benzaldehydu a t-butoxidu draselného v tetrahydrofuranu.

Sloučenina vzorce 14 reaguje s vodíkem v přítomnosti katalyzátoru, jako je například palladium na uhlí nebo platina on uhlí apod., v přítomnosti kyseliny, jako je například chlorovodíková kyselina apod., v a rozpouštědle, jako je například toluen, tetrahydrofuran, methyl-t-butylether, ethylacetát apod., a alkoholu, jako je například methanol, ethanol apod., za získání sloučeniny vzorce 13. Reakce se vhodně provádí v toluenu v přítomnosti platiny na uhlí v přítomnosti methanolu a chlorovodíkové kyseliny.

Sloučenina vzorce 14 popřípadě reaguje s kyselinou, jako je například chlorovodíková kyselina, pyridinium-p-toluenesulfonát, p-toluensulfonová kyselina apod., v rozpouštědle, jako je například toluen, dichlormethan, methyl-t-butylether apod., za získání sloučeniny vzorce 13. Reakce se vhodně pro-

vádí v methylenchloridu v přítomnosti p-toluensulfonové kyseliny.

Alternativně reaguje sloučenina vzorce 11 s kyselinou, jako je například chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, p-toluensulfonová kyselina apod., v nenukleofilním rozpouštědle, jako je například toluen, acetonitril, methyl-t-butyl-ether, tetrahydrofuran apod., za získání sloučeniny vzorce 13. Reakce se vhodně provádí v toluenu v přítomnosti p-toluensulfonové kyseliny.

Způsob podle předkládaného vynálezu je v jeho čtvrtém aspektu uveden ve schématu 4, kde sloučenina vzorce 10, kde  $R^1$  je definován výše, reaguje s jedním molárním ekvivalentem vodíku v přítomnosti katalyzátoru za použití metodiky popsané výše pro konverzi sloučeniny vzorce 10 na sloučeninu vzorce 11 za získání buď sloučeniny vzorce 18 nebo vzorce 18a, kde  $R^1$  je definován výše, nebo jejich směsi. Směs sloučenin vzorce 18 a 18a lze rozdělit běžnými technikami, jako je například chromatografie apod. Směs sloučenin vzorce 18 a 18a se vhodně rozdělí pomocí HPLC.

Sloučenina vzorce 18 nebo 18a nebo jejich směs reaguje s vodíkem v přítomnosti katalyzátoru popsaného výše u přípravy sloučeniny vzorce 11 za získání sloučeniny vzorce 11b, kde  $R^{1a}$  je definován výše. Reakce se vhodně provádí za použití alespoň jednoho ekvivalentu vodíku.

Sloučeninu vzorce 13 lze převést na atorvastatin vápenatý 19 postupem popsaným v americkém patentu 5,273,995 a 5,969,156.

Schéma 1

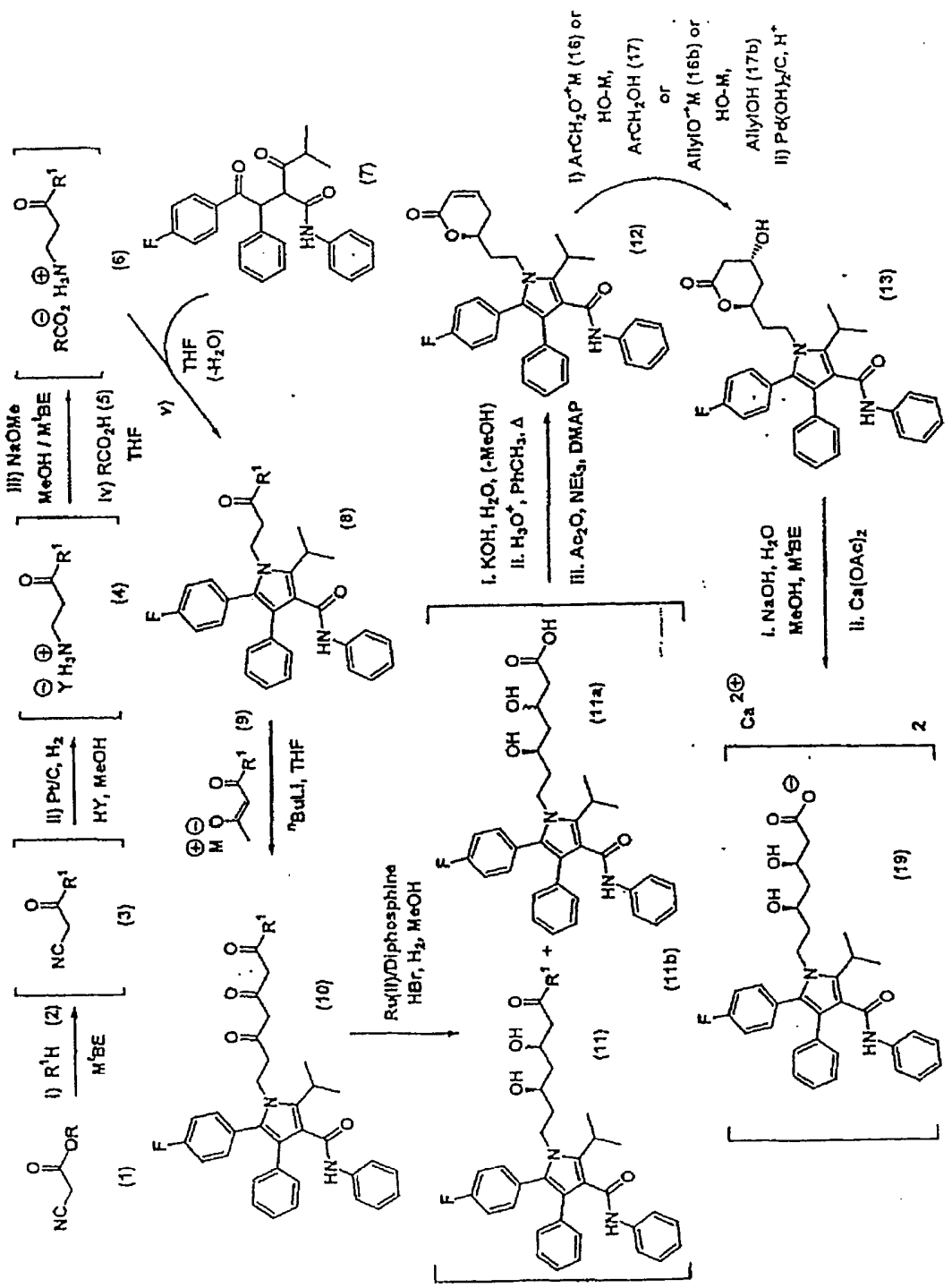


Schéma 2

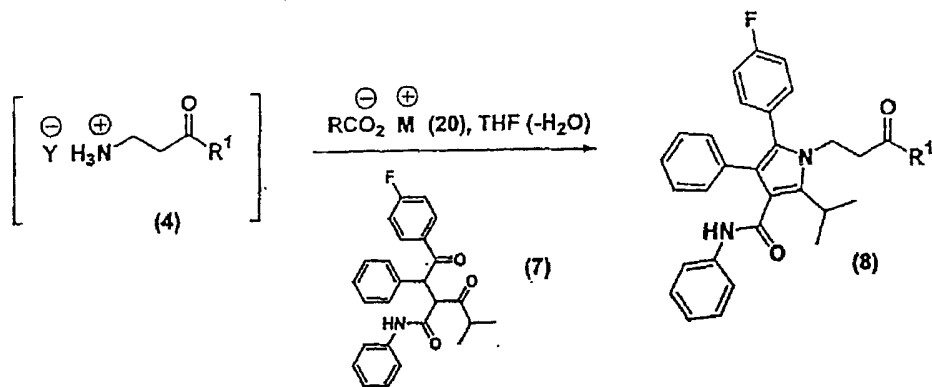


Schéma 3

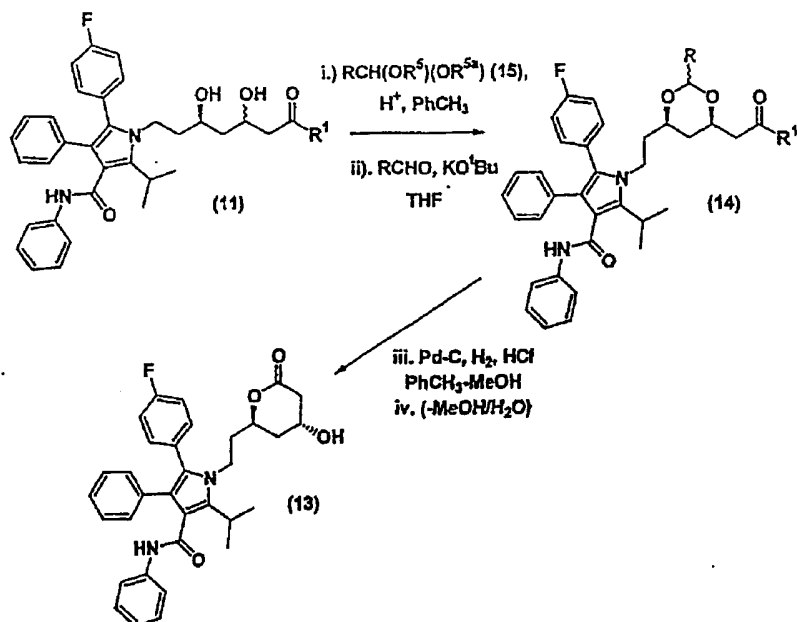
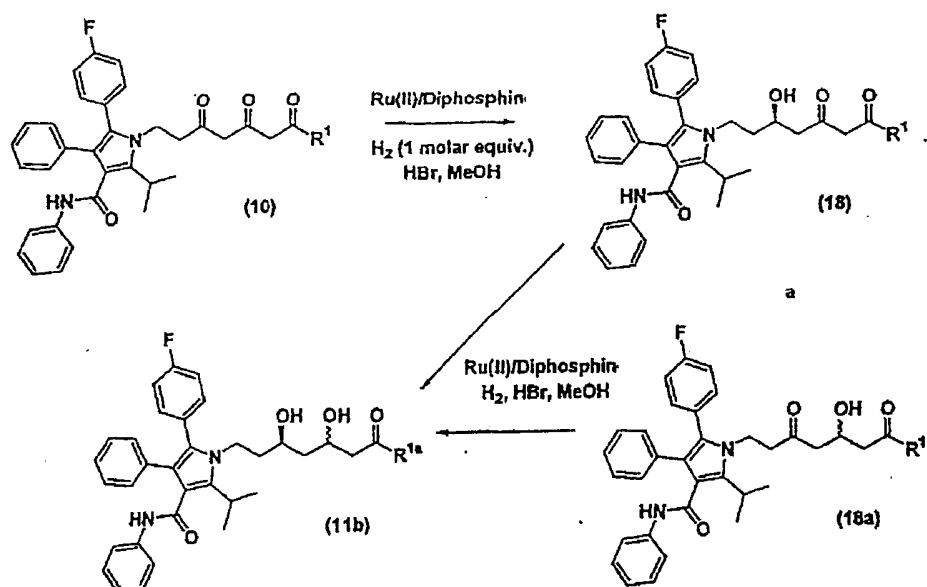


Schéma 4



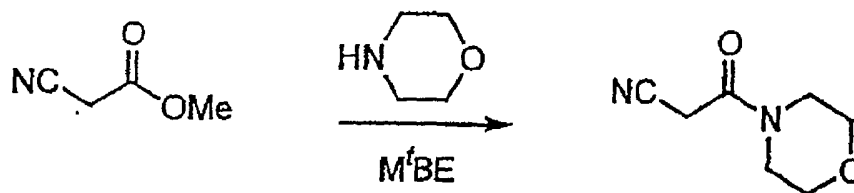
Příklady provedení vynálezu

Následující neomezující příklady ilustrují způsoby přípravy sloučenin podle předkládaného vynálezu.

**PŘÍKLAD 1**

*Fenylamid 5-(4-fluorfenyl)-1-[2-((2R,4R)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-ethyl]-2-isopropyl-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny*

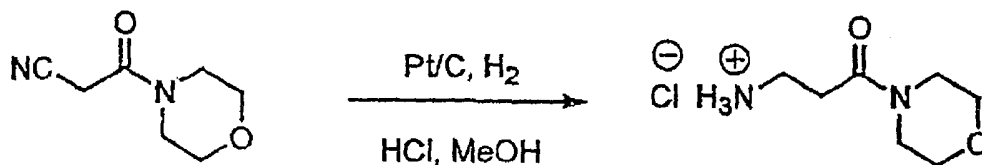
Krok 1: 3-morfolin-4-yl-3-oxopropionitril



Do reaktoru s dusíkovou inertní atmosférou opatřeného zpětným chladičem, přívodem dusíku a mechanickým míchadlem se předloží morfolin (1,2 mol), methylkyanoacetát (1,0 mol) a MtBE (52 ml). Homogenní roztok se 12 až 18 hodin míchá a zahřívá na 55 °C. Pak se během 15 min přidá MtBE (33 ml), roztok se pomalu ochladí pod 50 °C a začne nukleace. Pak se během 1 hodiny přidá další MtBE (66 ml), roztok se přitom nechá ochladnout na teplotu místnosti. Po přidání MtBE se reakční směs za míchání ochladí na 0 °C. Výsledná sraženina se oddělí filtrací a koláč se promyje MtBE (40 ml). Pevná látka se vysuší ve vakuu při 45 °C, získá se 3-morfolin-4-yl-3-oxo-propionitril (139 g). Tento materiál se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

m/z (APCI(m+1)) 154,9; výpočet pro C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 154,07.

Krok 2: hydrochlorid 3-amino-1-morfolin-4-yl-propan-1-onu



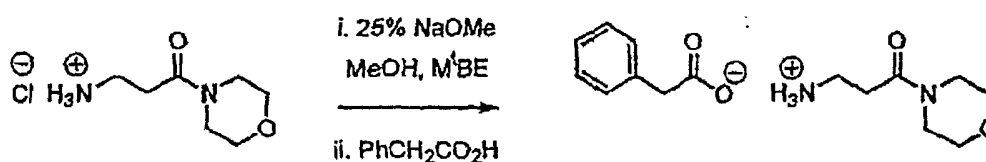
Do reaktoru s inertní atmosférou se předloží 5% Pt-C (43 g; 58% vodná vlhkost) a pak 3-morfolin-4-yl-3-oxopropionitril (2,8 mol). Pak se přidá roztok MeOH (3,4 l) a 12N HCl (3,08 mol) tak, aby vnitřní teplota dosahovala 25 °C. Nádoba a její obsah se třikrát odplyní dusíkem (350 kPa) a pak třikrát vodíkem (350 kPa) a reakční směs se pak intenzívně míchá 24 hodin při 25 °C za trvalého tlaku vodíku 350 kPa. Tlak vodíku se pak uvolní a nahradí se dusíkem. Reakční směs se filtruje, koláč se pak promyje MeOH (500 ml). Filtrát se zahustí ve vakuu na objem 1,4 l a přidá se IPA (2,2 l). Reakční směs se ochladí na 0 °C a filtruje se. Koláč se promyje MtBE (500 ml) a vysuší ve vakuu při 30 °C, získá se hydrochlorid 3-amino-1-morfolin-4-yl-propan-1-onu ve formě pevné bílé látky (439 g). Tento materiál se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO) 2,72 (t, 2H,  $J=6,78$ ), 2,96 (t, 2H,  $J=6,77$ ), 3,83-3,44 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 2 H), 8,08 (šs, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO) 168,4, 65,9, 45,1, 41,45, 35,1, 29,6.

volná báze:  $m/z$  (APCI( $m+1$ )) 159,2; výpočet  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ : 158,11.

Krok 3: fenylacetát 3-amino-1-morfolin-4-yl-propan-1-onu



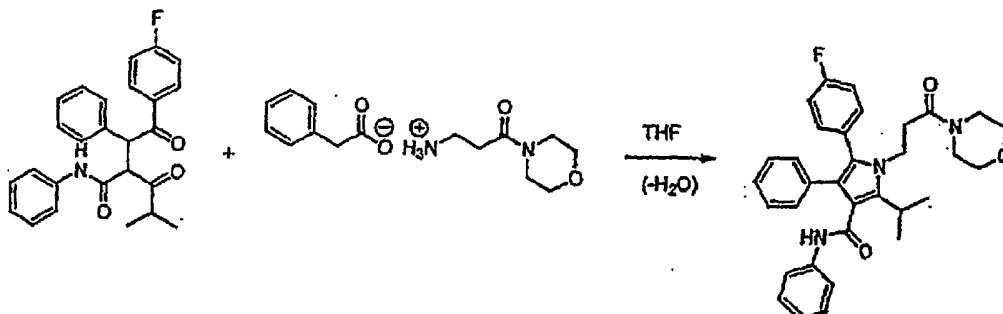
Do reaktoru se předloží hydrochlorid 3-amino-1-morfolin-4-yl-propan-1-onu (765 mmol). Pak se přidá MeOH (380 ml) a směs se 10 min intenzívně míchá při teplotě místnosti. Pak se přidá MtBE (380 ml) a výsledná suspenze se ochladí na  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a z přikapávací nálevky se pomalu přidá 25% (hmotnostně) MeOH roztoku NaOMe (765 mmol) za udržování vnitřní teploty  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Výsledná suspenze se intenzívně míchá v atmosféře dusíku a vytemperuje se na  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pevné podíly se odstraní filtrací a promyjí MtBE (50 ml). Rozpouštědlo se z filtrátu odstraní ve vakuu za získání volné báze ve formě surového oleje, který se převede do MtBE (600 ml). Směs se za intenzívního míchání ochladí na  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a pomalu se přidá fenyl octová kyselina (765 mmol) jako roztok v MtBE (300 ml). Reakční směs se po přidání ještě 10 min míchá, produkt se sráží z roztoku, oddělí se filtrací, promyje se MtBE (100 ml) a vysuší ve vakuu při teplotě do  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , získá se fenylacetát 3-amino-1-morfolin-4-yl-propan-1-onu (191 g). Tento materiál se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění nebo se popřípadě krystalizuje z MtBE.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO) 2,55 (t, 2H,  $J=6,78$ ), 2,86 (t, 2H,  $J=6,78$ ) 3,62 (t, 2H), 3,42 (t, 2 H), 6,22 (šs, 3H), 7,25-7,12 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO) 174,2, 169,0, 138,2, 129,2, 127,8, 125,5, 66,0, 45,2, 44,4, 41,4, 35,7, 31,6.

Krok 4: fenylamid 5-(4-fluorfenyl-2-isopropyl-1-(3-morfolin-4-yl-3-oxopropyl)-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny

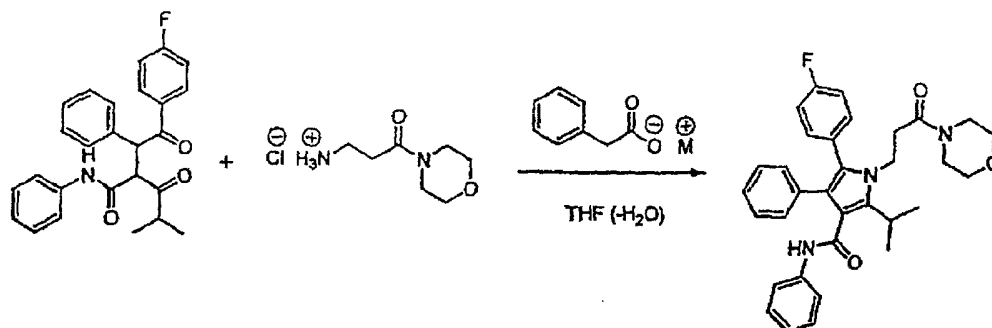
## METODA A



Do reaktoru opatřeného zpětným chladičem a Soxhletovým extraktorem obsahujícím čerstvě aktivovaná molekulová síta 3A (4-8 mesh; 97,2 g) se v atmosféře dusíku předloží fenylacetát 3-amino-1-morfolin-4-ylpropan-1-onu (765 mmol) a fenylamid 2-[2-(4-fluorfenyl)-2-oxo-1-fenylethyl]-4-methyl-3-oxo-pentanové kyseliny (450 mmol). Pak se přidá THF (360 ml) a výsledný roztok se 24 hodin intenzívně míchá a zahřívá k varu, během kterých se začne srážet produkt. Pak se přidá polonasyčený vodný roztok NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) a reakční směs se ochladí za míchání na 0 °C. Pak se přidá MtBE (100 ml) a pevný podíl se oddělí filtrací, promyje se destilovanou vodou (100 ml) a MtBE (2 x 100 ml), oddělí a vysuší ve vakuu při teplotě do 50 °C. Získá se fenylamid 5-(4-fluorfenyl)-2-isopropyl-1-(3-morfolin-4-yl-3-oxo-propyl)-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny ve formě pevné bílé látky (194 g). Tento materiál se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

m/z (APCI(m-1)) 538,2; (APCI(m+1)) 540,2; výpočet C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 539,26.

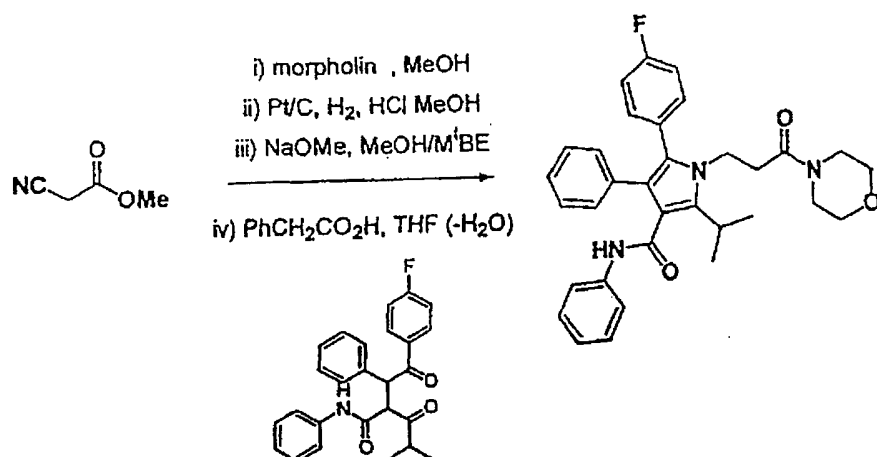
## METODA B



Do reaktoru opatřeného vhodným zpětným chladičem a Soxhletovým extraktorem obsahujícím čerstvě aktivovaná 3A molekulová síta (4-8 mesh; 36 g) se v atmosféře dusíku předloží hydrochlorid 3-amino-1-morfolin-4-ylpropan-1-onu (170 mmol), fenylacetan sodný (170 mmol) a fenylamid 2-[2-(4-fluorfenyl)-2-oxo-1-fenylethyl]-4-methyl-3-oxopentanové kyseliny (100 mmol). Pak se přidá THF (150 ml) a výsledný roztok se 24 hodin intenzivně míchá a zahřívá k varu, během kterých se začne srážet produkt. Pak se pomalu přidá vodný NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) a reakční směs se za míchání ochladí na 0 °C. Pak se přidá MtBE (100 ml) a pevná žlutá látka se oddělí filtrací, promyje se destilovanou vodou (15 ml) a MtBE (2 x 15 ml), oddělí a vysuší ve vakuu při teplotě do 50 °C za získání fenylamidu 5-(4-fluorfenyl)-2-isopropyl-1-(3-morfolin-4-yl-3-oxopropyl)-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny ve formě pevné bílé látky (42,1 g). Tento materiál se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

m/z (APCI(m-1)) 538,2; (APCI(m+1)) 540,2; výpočet pro C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 539,26.

## METODA C



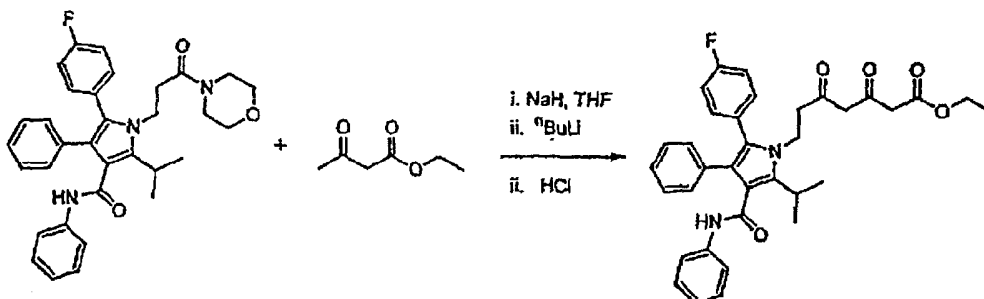
Do reaktoru opatřeného zpětným chladičem a mechanickým míchadlem se v atmosféře dusíku předloží morfolin (1,2 mol), methylkyanoacetát (1,0 mol) a MtBE (52 ml). Homogenní roztok se 12 až 18 hodin míchá a zahřívá na teplotu 55 °C. Pak se během 15 minut přidá MtBE (33 ml) a roztok se pomalu ochladí pod 50 °C, dokud nezačne nukleace. Pak se během 1 hodiny přidá MtBE (66 ml) a během této doby se reakční směs ochladí na teplotu místnosti. Po přidání MtBE se reakční směs za míchání ochladí na teplotu 0 °C. Výsledná sraženina se oddělí filtrací a koláč se promyje MtBE (40 ml). Surový 3-morfolin-4-yl-3-oxopropionitril se rozpustí v MeOH (2 l) a roztok se převede dusíkem naplněného reaktoru, kam byla přeložena 5% Pt-C (55 g; 58 % vodní vlhkosti). Pak se přidá HCl (12N; 1,1 mol) tak, aby vnitřní teplota dosahovala teplotu 25 °C. Nádoba a její obsah se třikrát odplyní dusíkem (350 kPa). Atmosféra se vymění za vodík (třikrát 350 kPa) a reakční směs se 24 hodin intenzívně míchá při 25 °C za trvalého tlaku vodíku (350 kPa). Vodík se pak nahradí dusíkem a reakční směs se filtruje, koláč se promyje MeOH (500 ml). Filtrát se zahustí a suspenduje v IPA (100 ml). Suspenze se ochladí na 0 °C a filtruje se. Koláč se promyje chladným (0 °C) IPA (75 ml) a suspenduje v MeOH (500 ml) a MtBE (500 ml). Suspenze se za míchání ochladí na -

10 °C a po kapkách se přidá 25% (hmotnostně) roztok NaOMe v MeOH (1 mol) tak, aby interní teplota nepřesáhla dosahovala 5 °C. Výsledná suspenze se filtruje za získání čirého roztoku volné báze. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za získání surového oleje, který se převede do THF (450 ml) a ochladí na 0 °C. Tento roztok se v atmosféře dusíku převede do reaktoru, který obsahuje fenylacetovou kyselinu (1,0 mol) a fenylamid 2-[2-(4-fluorfenyl)-2-oxo-1-fenyl-ethyl]-4-methyl-3-oxopentanonové kyseliny (590 mmol). Reaktor se opatří zpětným chladičem a Soxhletovým extraktorem obsahujícím čerstvě aktivovaná 3A molekulová síta (4-8 mesh; 125 g). Výsledný roztok se 24 hodin míchá a zahřívá k varu v atmosféře dusíku, v té době se začne srážet produkt. Pak se pomalu přidá polonasycený vodný NaHCO<sub>3</sub> (130 ml) a reakční směs se za míchání ochladí na 0 °C. Pak se přidá MtBE (130 ml) a pevný podíl se oddělí filtrací a promyje destilovanou vodou (130 ml) a MtBE (2 x 130 ml) a vysuší ve vakuu při teplotě do 50 °C za získání fenylamidu 5-(4-fluorfenyl)-2-isopropyl-1-(3-morfolin-4-yl-3-oxopropyl)-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny ve formě pevné bílé látky (223 g). Tento materiál se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

m/z (APCI(m-1)) 538,2; (APCI(m+1)) 540,2; výpočet pro C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 539,26.

Krok 5: ethylester 7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny

## METODA A



Do suchého dusíkem naplněného reaktoru se předloží hydrid sodný (300 mmol). Pak se přidá bezvodý THF (150 ml) a výsledná směs se ochladí v atmosféře dusíku na  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pak se přidá ethylacetoacetát (307 mmol) tak, že vnitřní teplota nepřesáhne  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pak se přidá THF (30 ml) a výsledný roztok se 45 min míchá při teplotě do  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a pak se ochladí na  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  a přidá se 10,0M roztok n-BuLi v hexanu (300 mmol) tak, aby vnitřní teplota nepřesáhla  $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pak se přidá THF (30 ml) a výsledný oranžový roztok se míchá 90 min při  $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Roztok se pak opět ochladí na  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  a k roztoku dienolátu se přidá fenylamid 5-(4-fluorfenyl)-2-isopropyl-1-(3-morfolin-4-yl-3-oxopropyl)-4-fenyl-1H-pynol-3-karboxylové kyseliny (74 mmol) a výsledný roztok se 20 hodin míchá při  $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Reakční směs se nalije do směsi 18% vodné HCl (898 mmol) a MtBE (20 ml) tak, aby vnitřní teplota nepřesáhla  $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Reaktor a převodový systém se promyje THF (30 ml), který se přidá do reakční směsi. Dvoufázový roztok se pak za míchání vytemperuje na  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Směs se převede do dělicí nálevky, fáze se oddělí a organická vrstva se promyje vodou (33 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (33 ml). Všechny vodné vrstvy se extrahují MtBE (40 ml). Organické vrstvy se spojí a zahustí ve vakuu při vnitřní teplotě do  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . K surovému oleji se přidá EtOH (24 ml) a směs se znovu zahustí ve vakuu. Pak se hned přidá EtOH (330 ml) a voda (33 ml) a roztok produktu se nechá stát 14 hodin při teplotě do  $10\text{ }^{\circ}$ . Výsledná pevná látka se oddělí, promyje se chladným

20% vodným EtOH (100 ml) a vysuší ve vakuu za získání ethylesteru  
7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny (35,6 g) ve formě pevné bílé látky. Tento materiál se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění nebo se popřípadě sráží ze směsi IPA/H<sub>2</sub>O.

HRMS m/z (ESI(m-1)) 581,2463; výpočet pro C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 582,2530.

Stejným postupem jako v kroku 5, METODA A se náhradou ethylacetatoacetátu vhodným esterem nebo amidem acetocetové kyseliny získají následující sloučeniny:

t-butylester 7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny,  
HRMS m/z (ESI(m-1)) 609,2772; APCI(m+1) 611,3; výpočet pro C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 610,2843;

isopropylester 7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny,  
m/z (DCI(m+1)) 597; výpočet pro C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 596,27;

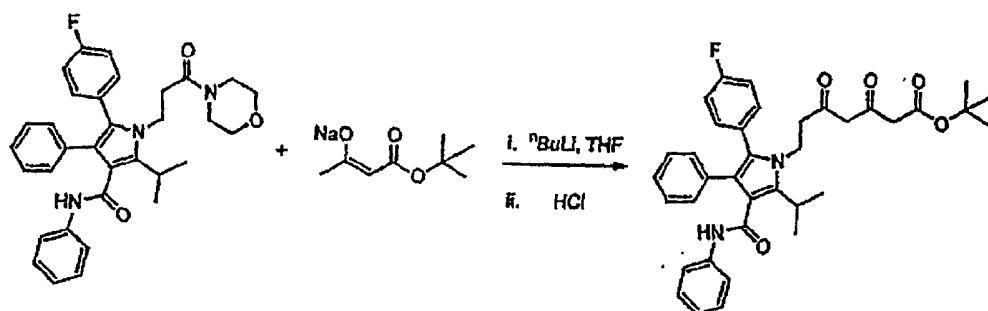
methylester 7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny,  
m/z (DCI(m+1)) 569; výpočet pro C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 568,24.

morfolinamid 7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny,  
HRMS m/z (ESI(m-1)) 622,2715; výpočet pro C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 623,2795.

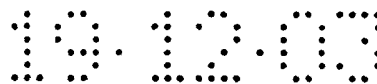
N,N-dimethylamid 7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny,  
m/z (DCI(m+1)) 582; výpočet pro C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 581,27.

## METODA B

*t*-Butylester 7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny



Do reaktoru s dusíkovou atmosférou se předloží sodná sůl *t*-butylacetoacetátu (100 mmol), přidá se bezvodý toluen (71,5 ml) a THF (8,2 ml, 101 mmol) a výsledný roztok se ochladí za pozitivního tlaku dusíku na  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pak se přidá 10M hexanový roztok *n*-BuLi (104 mmol) tak, že vnitřní teplota nepřekročí  $1\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Výsledný roztok se po přidání míchá ještě 20 až 30 min a teplota se sníží na  $-6\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Mezitím se do dalšího reaktoru s dusíkovou atmosférou předloží fenylamid 5-(4-fluorfenyl)-2-isopropyl-1-(3-morfolin-4-yl-3-oxopropyl)-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny (25 mmol). Pak se při teplotě místnosti přidá bezvodý THF (50 ml) a výsledná suspenze se ochladí na  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a míchá se 90 min. Do suspenze morfolinamidu se přidá roztok dienolátu tak, že se vnitřní teplota udržuje na  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Po přidání se suspenze 2 hodiny míchá při  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pak se za intenzivního míchání přidá voda (35 ml) tak, že interní reakční teplota nepřesáhne  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pak se přidá koncentrovaná 37% chlorovodíková kyselina (19,0 ml, 229 mmol) tak, že interní reakční teplota nepřesáhne  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Dvouvrstvá reakční směs se pak vakuově destiluje za odstranění více než 50 organických rozpouštědel. Destilace se zastaví a spodní vodná vrstva se odloží. Ke zbytku se přidá voda (55 ml) a vakuová destilace pokračuje do odstranění většiny organického podílu. Pozn.: před za-



čátkem destilace je vhodné odpustit většinu vodné vrstvy. Pak se přidá IPA (100 ml) a pak voda (100 ml) a směs se míchá 6 hodin za ztuhnutí produktu. Pevný produkt se oddělí filtrací, koláč se promyje směsí 1:1 IPA:H<sub>2</sub>O a pak se vysuší ve vakuu při 35 °C za získání t-butylesteru 7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny (14,1 g) ve formě pevné bílé látky. Tento materiál se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění nebo se popřípadě krystalizuje z toluenu.

HRMS m/z (ESI(m-1)) 609,2772; APCI(m+1) 611,3; výpočet pro C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 610,2843.

Analogickým postupem jako v kroku 5, METODA B, se náhradou sodné soli t-butylacetoacetátu sodnou solí příslušného esteru nebo amidu acetocetové kyseliny připraví následující sloučeniny:

ethylester 7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny,

HRMS m/z (ESI(m-1)) 581,2463; výpočet pro C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 582,2530;

isopropylester 7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny;

m/z (DCI(m+1)) 597; výpočet pro C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 596,27.

methylester 7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny,

m/z (DCI(m+1)) 569; výpočet pro C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 568,24.

morfolinamid 7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny,

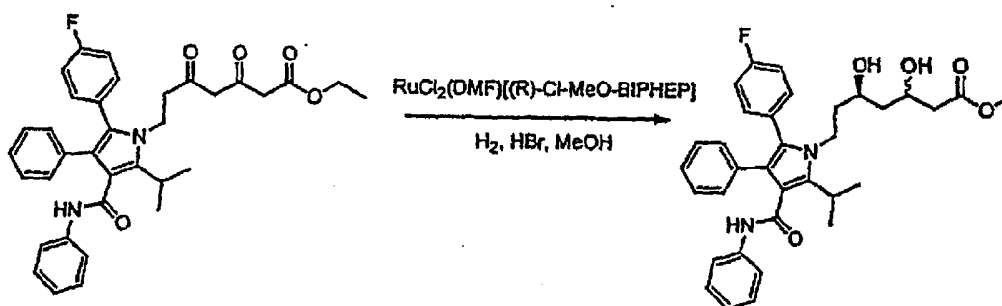
HRMS m/z (ESI(m-1)) 622,2715; výpočet pro C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 623,2795.

N,N-dimethylamid 7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny,

m/z (DCI(m+1)) 582; výpočet pro  $C_{35}H_{36}FN_3O_4$  581,27.

Krok 6: methylester (5R)-7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny

METODA A



Do reaktoru s dusíkovou atmosférou se předloží ethylester 7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny (100,0 mmol) a MeOH (250 ml). Výsledná suspenze se míchá a zahřívá na 55 °C za získání homogenního roztoku. Nádoba a její obsah se 3x odplyní 350 kPa argonu. Za stálého přívodu argonu se přidá 1M methanolický HBr (7,0 mmol) a katalyzátor  $RuCl_2(DMF)_n[(R)Cl-MeO-BIPHEP]$  (0,5 mmol) a reaktor se opět odplyní 350 kPa argonu. Atmosféra se třikrát vymění za 350 kPa vodíku a reakční směs se intenzívně míchá při 65 °C za stálého tlaku vodíku (350 kPa), dokud neskončí jeho spotřeba. Reakční směs se nechá ochladnout na teplotu místnosti a atmosféra vodíku se nahradí dusíkem. Surový MeOH roztok methylesteru (5R)-7-(2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění nebo se popřípadě chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát-heptan.

HPLC analýza (YMC ODS AQ S5; 1 ml/min; 30 °C; 254 nm:  $CH_3CN/H_2O$ , 60:40 (0-22 min) až 100:0 (27-37 min) až 60:40)

zjištěný poměr syn:anti 1:1,5. Chirální HPLC analýza (Chiralcel OD-H kolona; 5 % EtOH v hexanu;  $t_R(3R, 5R)=23,1$  min./ $t_R(3R, 5S)=18,0$  min./ $t_R(3S, 5S)=24,8$  min./ $t_R(3S, SR)=19,9$  min.) zjištěný enantiomerní přebytek na C-5  $\geq 98$  % ve prospěch konfigurace (R).

m/z (DCI(m+1)) 573; výpočet pro  $C_{34}H_{37}FN_2O_5$  572,27.

Analogickým postupem jako v kroku 6, METODA A, se za použití jiného alkoholického rozpouštědla místa MeOH získají například následující sloučeniny:

ethylester (5R)-7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny,

m/z (DCI(m+1)) 587; výpočet pro  $C_{35}H_{39}FN_2O_5$  586,28,

chirální HPLC analýza (Chiralcel OD-H kolona; 5 % EtOH:hexan;  $t_R(3R,SR) = 17,6$  min./ $t_R(3R,SS) = 14,7$  min./ $t_R(3S,SS) = 20,9$  min./ $t_R(3S,SR) = 15,9$  min.), zjištěný enantiomerní přebytek na C-5  $\geq 98$  % ve prospěch konfigurace (R);

isopropylester (5R)-7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny,

m/z (DCI(m+1)) 601; výpočet pro  $C_{36}H_{41}FN_2O_5$  600,30.

Postupem analogickým ke kroku 6, METODA A, se za použití příslušného esteru nebo amidu z kroku 5 v nenukleofilním/nekoordináčním rozpouštědle (např. toluen) místo MeOH a s octovou kyselinou místo HBr dá předejít transesterifikaci a získat například následující sloučeniny:

t-butylester (5R)-7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny,

m/z (APCI(m+1)) 615,3; výpočet pro  $C_{37}H_{43}FN_2O_5$  614,32;

morfolinamid (5R)-7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny, m/z (APCI(m-1+HCO<sub>2</sub>H)) 627,3; výpočet pro C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 627,31;

N,N-dimethylamid (5R)-7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny, m/z (APCI(m+1)) 586; výpočet pro C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 585,30.

V postupu kroku 6, METODA A, lze s použitím alternativních Ru(II)-chirálních difosfinových komplexů místo RuCl<sub>2</sub>(DMF)<sub>n</sub>((R)-Cl-MeO-BIPHEP)) získat identické produkty s různým enantiomerním přebytkem na C-5. Například redukci ethylesteru 7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny na methylester (5R)-7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny lze provést takto:

RuCl<sub>2</sub>(DMF)<sub>n</sub>[(R)-(+)-BINAP] komplex poskytne produkt s 90% ee (pro (R) konfiguraci) na C-5 podle chirální HPLC analýzy.

RuCl<sub>2</sub>(DMF)<sub>n</sub>[(R)-(+)-pTol-BINAP] komplex poskytne produkt s 91% ee (pro (R) konfiguraci) na C-5 podle chirální HPLC analýzy.

RuCl<sub>2</sub>(DMF)<sub>n</sub>[(R)-(+)-C4-TunaPhos] komplex poskytne produkt s 93% ee (pro (R) konfiguraci) na C-5 podle chirální HPLC analýzy.

RuCl<sub>2</sub>(DMF)<sub>n</sub>[(R)-(+)-C2-TunaPhos] komplex poskytne produkt s 98% ee (pro (R) konfiguraci) na C-5 podle chirální HPLC analýzy.

RuCl<sub>2</sub>(DMF)<sub>n</sub>[(S)-(-)-MeO-BIPHEP] komplex poskytne produkt s 95% ee (pro (S) konfiguraci) na C-5 podle chirální HPLC analýzy.

RuCl<sub>2</sub>[(R)-(+)-Cl-MeO-BIPHEP] (NEt<sub>3</sub>)<sub>n</sub> komplex poskytne produkt s 98% ee (pro (R) konfiguraci) na C-5 podle chirální HPLC analýzy.

$\text{RuCl}_2[(R)-(+) \text{-BINAP}] (\text{NEt}_3)_n$  komplex poskytne produkt s 91% ee (pro (R) konfiguraci) na C-5 podle chirální HPLC analýzy.

$\text{RuCl}_2[(R)-(+) \text{-pTol-BINAP}] (\text{NEt}_3)_n$  komplex poskytne produkt s 91% ee (pro (R) konfiguraci) na C-5 podle chirální HPLC analýzy.

$[\text{Ru}(\text{TFA})_2((R)-(+) \text{-Cl-MeO-BIPHEP})]_n$  komplex poskytne produkt s 98% ee (pro (R) konfiguraci) na C-5 podle chirální HPLC analýzy.

$[\text{Ru}(\text{TFA})_2((R)-(+) \text{-BINAP})_n$  komplex poskytne produkt s 90% ee (pro (R) konfiguraci) na C-5 podle chirální HPLC analýzy.

#### METODA B

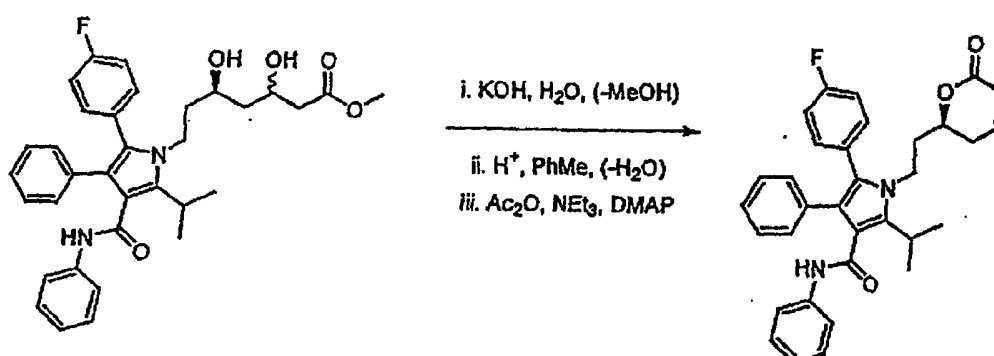
Do tlakového reaktoru s dusíkovou atmosférou se předloží dimer benzenruthenium(II)chloridu (11 mg) a (R)-(+) -C2-TunaPhos (26 mg). Reaktor se odplyní dusíkem a stříkačkou se přidá dusíkem odplyněný MeOH (1,0 ml). Výsledná směs se důkladně odplyní dusíkem a míchá 30 min při teplotě 25 °C. Pak se stříkačkou přidá dusíkem odplyněný roztok t-butylesteru 7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-pyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny (0,5 g) v MeOH (4,5 ml) a výsledná směs se 30 min míchá v atmosféře dusíku při 60 °C. Roztok se pak 22 hodin míchá při 60 °C v atmosféře vodíku (420 kPa). Reakční se ochladí na teplotu místnosti za nahrazení atmosféry dusíkem. Surový MeOH roztok methylesteru (5R)-7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění nebo se popřípadě chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát-heptan.

HPLC analýza (YMC ODS AQ S5; 1 ml/min; 30 °C; 254 nm: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 60:40 (0-22 min.) až 100:0 (27-37 min.) až 60:40), zjištěný poměr syn:anti 1:1,4.

Chirální HPLC analýza (Chiralcel OD-H kolona; 5 % EtOH v hexanu;  $t_R(3R,5R) = 23,1$  min./ $t_R(3R,5S) = 18,0$  min./ $t_R(3S,5S) = 24,8$  min./ $t_R(3S,5R) = 19,9$  min.), zjištěný enantiomerní přebytek na C-5  $\geq 97$  % pro (R) konfiguraci.

m/z (DCI(m+1)) 573; výpočet pro C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 572,27.

Krok 7: fenylamid 5-(4-fluorfenyl)-2-isopropyl-1-[2-((S)-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-ethyl]-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny



Do vhodného dusíkem naplněného reaktoru se předloží KOH (110,0 mmol) a voda (300 ml). Do tohoto intenzívně míchaného roztoku se přidá surový roztok (z kroku 6) methylesteru (5R)-7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny, (cca. 100 mmol,  $\geq 98$  % ee) v MeOH (250 ml). Směs se zahřívá v atmosféře dusíku na vnitřní teplotu 85 °C. Během této doby se MeOH odstraní destilací. Výsledná reakční směs se nechá ochladnout na 45 °C, promyje se MtBE (2x150 ml) a MtBE fáze se oddělí a odloží. Do vodné fáze s teplotu 45 °C se přidá toluen (125 ml) a pak pomalu 6N HCl (20 ml). Dvoufázová směs se míchá 10 minut a vrstvy se oddělí. Vodná fáze se extrahuje druhým

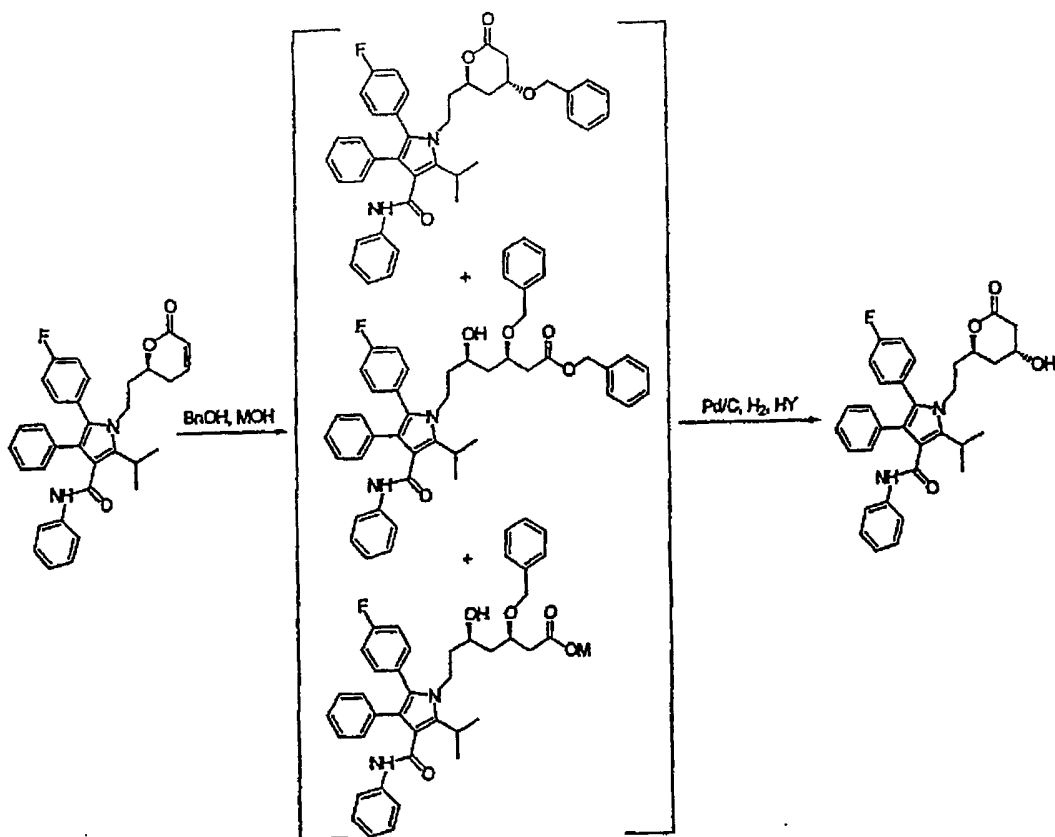
podílem toluenu (125 ml) a odloží se. Spojené organické vrstvy se zahřívají k varu v dusíkové atmosféře. Během této doby se oddělí 130 ml destilátu, který se odloží. Výsledný roztok se ochladí na 60 °C a postupně se přidá  $\text{NEt}_3$  (140 mmol), DIMAP (2,0 mmol) a  $\text{Ac}_2\text{O}$  (70,0 mmol) ta, že se interní teplota udržuje na 55 °C až 65 °C. Tento roztok se míchá 1,5 h při 60 °C. Směs se ochladí na 50 °C a pomalu se přidá HCl (100 ml). Dvoufázová směs se míchá 10 minut, fáze se oddělí a vodná fáze se odloží. Organická fáze se promyje druhým podílem 1N HCl (100 ml) a vodou (100 ml) za udržování teploty na 45 °C až 55 °C. Toluenný roztok se zředí  $\text{Bu}_2\text{O}$  (200 ml) a výsledný roztok se za míchání pomalu ochladí na 0 °C. Výsledná pevná látka se oddělí na filtrační nálevce a vysuší ve vakuu za získání fenylamidu 5-(4-fluorfenyl)-2-isopropyl-1-[2-((S)-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-ethyl]-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny ve formě šedobílé pevné látky (34,4 g). Tento materiál se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění nebo se popřípadě sráží ze směsi IPA/ $\text{H}_2\text{O}$ .

m/z (DCI(m+1)) 523; výpočet pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_3$  522,23.

Chirální HPLC analýza (kolona Chiralpak AD; 1 ml/min; 30 °C; 254 nm; 10 % IPA:hexan;  $t_R(\text{R}) = 18$  min,  $t_R(\text{S}) = 16$  min.), zjištěný enantiomerní přebytek >98 % pro (R) konfiguraci.

Krok 8: fenylamid 5-(4-fluorfenyl-1-[2-((2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydropyran-2-yl)-ethyl]-2-isopropyl-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny

## METODA A



Do reaktoru s argonovou atmosférou se předloží fenylamid 5-(4-fluorfenyl)-2-isopropyl-1-[2-((S)-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-ethyl]-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny (0,020 mol, >99 % ee) a benzylalkohol (52 ml). Reakční směs se ochladí na  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a přidá se NaOH (0,040 mol). Směs se míchá 19 hodin při  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a pak se rozloží 37% HCl (0,042 mol) a zředí vodou (25 ml) a toluenem (25 ml). Směs se vytemperuje na teplotu místnosti spodní vodná vrstva se oddělí, horní organická vrstva se spojí s 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (1,0 g) a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,01 mol) a 16 hodin se hydrogenuje 350 kPa vodíku při teplotě  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Reakční směs se zahřeje na  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  a filtruje přes křemelinu. Reaktor a koláč katalyzátoru se promyje horkým toluenem (10 ml). Spodní vodná vrstva se odloží, horní organická vrstva se promyje teplým roztokem vodné HCl (0,16 g, 37% HCl v 25 ml horké vody) a 2,5 h se zahřívá k varu v atmosféře argonu, voda

se azeotropicky odstraňuje. Reakční směs se ochladí na 65 °C a očkuje se fenylamidem 5-(4-fluorfenyl)-1-[2-((2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydropyran-2-yl)-ethyl]-2-isopropyl-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny. Po 2 hodinách se reakční směs pomalu ochladí na teplotu místnosti. Výsledná suspenze se ochladí na 0 °C, produkt se oddělí a promyje chladným toluenem (25 ml). Výsledná pevná látka se rozpustí v horkém toluenu (95 ml) a ochladí na 65 °C, tato teplota se udržuje 2 hodiny. Reakční směs se pomalu ochladí na teplotu místnosti a pak dále na 0 °C. Produkt se oddělí, promyje se chladným toluenem (25 ml) a vysuší ve vakuu při 70 °C přes noc za získání fenylamidu 5-(4-fluorfenyl)-1-[2-((2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydropyran-2-yl)-ethyl]-2-isopropyl-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny (8,4 g) ve formě pevné bílé látky.

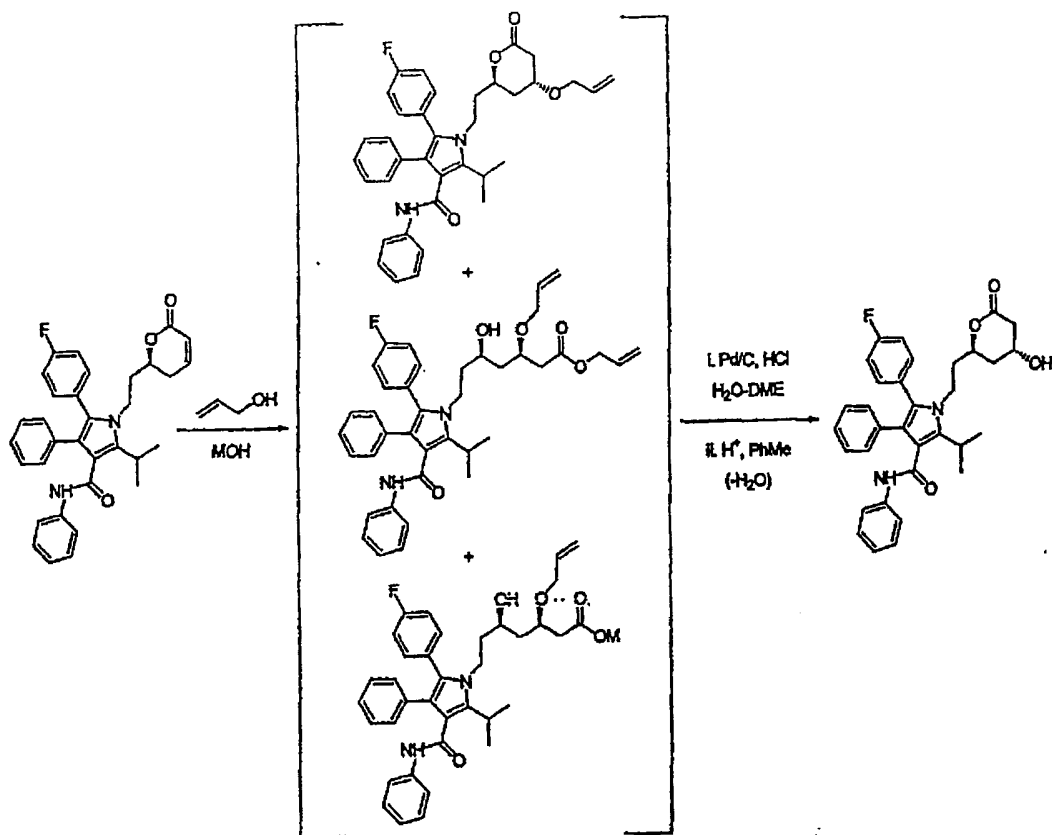
HPLC analýza (YMC ODS AQ S5; 1 ml/min; 30 °C; 254 nm; CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 60:40 (0-22 min.) až 100:0 (27-37 min.) až 60:40), zjištěný poměr anti:syn >99:1.

Chirální HPLC analýza (Chiralcel OF; 1 ml/min; 60 °C; 254 nm; 20 % IPA:hexan;  $t_R(3R,SR) = 26 \text{ min.}/t_R(3R,5S)=59 \text{ min.}/t_R(3S,5S) = 33 \text{ min.}/t_R(3S,5R) = 37 \text{ min.}$ ), zjištěný enantiomerní přebytek na C-5 >99 % pro konfiguraci (R).

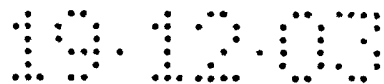
m/z (DCI(m+1)) 541; výpočet pro C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 540,24.

V postupu kroku 8, METODA A, lze místo benzylalkoholu použít substituovaný benzylalkohol (např. p-methoxybenzylalkohol) za získání substituovaných sloučenin.

## METODA B



Do reaktoru s argonovou atmosférou se předloží fenylamid 5-(4-fluorfenyl)-2-isopropyl-1-[2-((S)-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-ethyl]-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny (19,1 mmol, >99 % ee) a allylalkohol (50 ml). Reakční směs se ochladí na  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  a přidá se LiOH (38,2 mmol). Směs se 1 hodinu míchá při  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  a pak se rozloží 37% HCl (42 mmol) a toluenem (125 ml). Směs se vytemperuje na teplotu místnosti, zahustí se na objem 75 ml a přidá se toluen (50 ml). Reakční se destilací zahustí na surový olej, který stáním tuhne. Surový zbytek se převede do DME (340 ml). K tomuto roztoku se přidá deionizovaná voda (20 ml), p-toluensulfonová kyselina (2,25 g) a 5% Pd/C (11 g; s 50 % vodní vlhkosti). Výsledná směs se 1,5 hodiny zahřívá na  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  v atmosféře dusíku a dalších 16 hodin při teplotě místnosti. Roztok se filtruje za odstranění katalyzátoru a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se převede do to-



luenu (50 ml), přidá se voda (75 ml) a KOH (950 mg) a reakční směs se zahřívá to 65 °C, přičemž se oddělí vrstvy. Vodná fáze se promyje toluenem (25 ml) při 65 °C a spojené toluenové vrstvy se odloží. K vodné fázi se přidá toluen (50 ml) a pak 6N HCl (3,8 ml). Směs se 5 min intenzívně míchá při 65 °C a fáze se pak oddělí. Toluenová fáze se 2,5 h zahřívá k varu v atmosféře argonu, voda se odstraňuje azeotropicky. Reakční směs se ochladí na 65 °C a očkuje fenylamidem 5-(4-fluorfenyl)-1-[2-((2R,4R)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-ethyl]-2-isopropyl-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny. Po 2 hodinách se reakční směs nechá pomalu ochladnout na teplotu místnosti, výsledná suspenze se ochladí na 0 °C a produkt se oddělí a promyje chladným toluenem (25 ml). Výsledná pevná látka se rozpustí v horkém toluenu (95 ml) a ochladí 65 °C a při této teplotě se ponechá 2 hodiny. Reakční směs se pak pomalu ochladí na teplotu místnosti a dále se ochladí na 0 °C. Produkt se oddělí, promyje se chladným toluenem (25 ml) a vysuší ve vakuu při 70 °C přes noc za získání fenylamidu 5-(4-fluorfenyl)-1-[2-((2R,4R)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydropyran-2-yl)-ethyl]-2-isopropyl-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny ve formě pevné bílé látky.

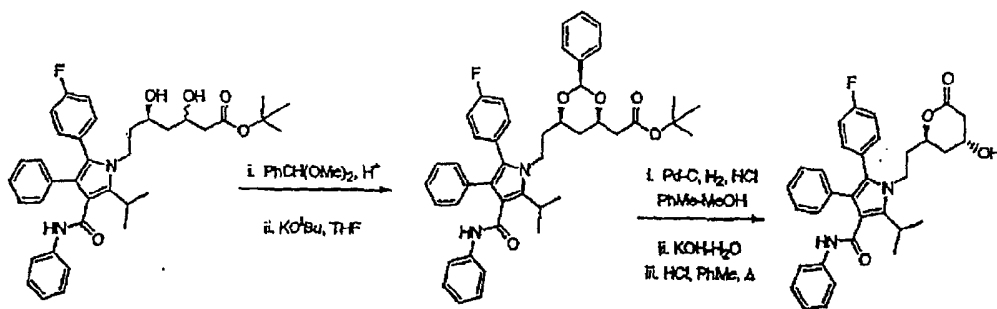
HPLC analýza (YMC ODS AQ S5; 1 ml/min; 30 °C; 254 nm; CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 60:40 (0-22 min) až 100:0 (27-37 min) až 60:40), zjištěný poměr anti:syn >99:1.

Chirální HPLC analýza (ChiralCel OF; 1 ml/min; 60 °C; 254 nm; 20 % IPA:hexan;  $t_R(3R,SR) = 26$  min,  $t_R(3R,5S) = 59$  min,  $t_R(3S,5S) = 33$  min,  $t_R(3S,5R) = 37$  min.), zjištěný enantiomerní přebytek na C-5 >99 % pro konfiguraci (R).

m/z (DCI(m+1)) 541; výpočet pro C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 540,24.

Pokud se v postupu kroku 8, METODA B, místo allylalkoholu použijí deriváty allylalkoholu (např. krotylalkohol), lze získat i další deriváty produktu.

#### METODA C



#### PRACOVNÍ POSTUP A

Do reaktoru s dusíkovou atmosférou se předloží t-butylester (5R)-7-(2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny (10,0 mmol), dimethylacetal benzaldehydu (44,0 mmol), toluen (40 ml) a monohydrát p-toluensulfonové kyseliny (1,0 mmol). Reakční směs se 20 h intenzivně míchá ve vakuu (nebo do konce reakce indikovaného HPLC). Roztok se ochladí v dusíkové atmosféře na  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  a ve třech stejných podílech se přidá 1M THF roztok KOtBu (9,0 mmol) vždy po 30 až 45 min. Výsledný roztok se míchá dalších 12 až 14 hodin při  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Reakční směs se rozloží pomalým přidáním 1N HCl (10 ml). Výsledná dvoufázová směs se vytemperuje na  $15\text{ }^{\circ}\text{C}$  a převede se do dělicí nálevky, vodná fáze se odstraní a odloží. Organická fáze se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší se bezvodným síranem hořečnatým (25 g), filtruje a zahustí ve vakuu za získání surového oleje. Tento materiál se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění nebo se popřípadě sráží ze směsi ether/hexan.

m/z (APCI(m+1)) 703,4; výpočet pro  $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{FN}_2\text{O}_5$  702,35.

Analogickým postupem jako v kroku 8, METODA, pracovní postup A, se použitím příslušného esteru z kroku 6 místo t-butylesteru (5R)-7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny získají například následující sloučeniny:

methylester ((4R,6R)-6-{2-(2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl)-ethyl}-2-fenyl-[1,3]dioxan-4-yl)-octové kyseliny,

ethylester ((4R,6R)-6-{2-(2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl)-ethyl}-2-fenyl-[1,3]dioxan-4-yl)-octové kyseliny,

isopropylester ((4R,6R)-6-{2-(2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl)-ethyl}-2-fenyl-[1,3]dioxan-4-yl)-octové kyseliny.

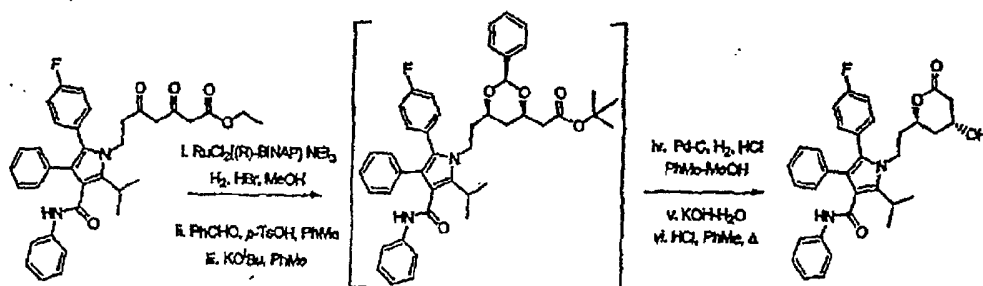
#### PRACOVNÍ POSTUP B

Do reaktoru s atmosférou dusíku se předloží t-butylester ((4R,6R)-6-{2-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl)-ethyl]-2-fenyl-[1,3]dioxan-4-yl)-octové kyseliny z pracovního postupu A (5,0 g), 5% Pd/C (0,45 g; 50 % vodné vlhkosti), 2N HCl v MeOH (1,9 ml), toluen (11 ml) a MeOH (3,1 ml). Nádoba a její obsah se odplyní dvěma cykly vakuum/dusík (25 mm Hg a 350 kPa). Atmosféra se vymění třema cykly vakuum/vodík (25 mm Hg a 350 kPa) a reakční směs se intenzívně míchá 2,5 hodiny při 40 °C a pozitivním tlaku vodíku (350 kPa). Reakční směs se nechá ochladnout na teplotu místnosti a vodík se nahradí dusíkem. Reakční směs se filtruje za odstranění katalyzátoru, koláč se důkladně promyje MeOH (2 x 5 ml) a do filtrátu se přidá roztok KOH (0,6 g) ve vodě (25 ml). Reakční směs se intenzívně míchá v atmosféře dusíku a zahřívá na interní reakční teplotu 90 °C. MeOH se pak odstraní destilací a dvoufázová směs se nechá ochladnout na 70 °C a

horní toluenová fáze se oddělí a odloží. Vodná fáze se promyje toluenem (10 ml) při 70 °C a organická vrstva se oddělí a odloží. Do vodné fáze se přidá toluen (10 ml) a pak pomalu 2N HCl (5 ml). Dvofázová směs se 10 min míchá a vrstvy se oddělí. Vodná fáze se extrahuje toluenem (10 ml) a odloží se. Spojené organické fáze se 2,5 h zahřívají s Dean-Starkovým nástavcem v atmosféře argonu. Reakční směs se ochladí na 65 °C a očkuje se fenylamidem 5-(4-fluorfenyl)-1-[2-((2R,4R)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydropyran-2-yl)-ethyl]-2-isopropyl-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny. Po 2 hodinách se reakční směs pomalu ochladí na teplotu místnosti a výsledná suspenze se ochladí na 0 °C. Produkt se oddělí a promyje chladným toluenem (5 ml). Výsledná pevná látka se rozpustí v horkém toluenu (20 ml) a ochladí na 65 °C a ponechá stát 2 hodiny. Pak se pomalu ochladí na teplotu místnosti a pak na 0 °C. Produkt se oddělí, promyje chladným toluenem (5 ml) a přes noc se vysuší ve vakuu při 70 °C za získání fenylamidu 5-(4-fluorfenyl)-1-[2-((2R,4R)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydropyran-2-yl)-ethyl]-2-isopropyl-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny ve formě pevné bílé látky.

m/z (DCI (m+1)) 541; výpočet pro C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 540,24.

#### METODA D



Do reaktoru s dusíkovou atmosférou se předloží ethylester 7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-pyrrol-1-yl]-3,5-dioxoheptanové kyseliny (100,0 mmol) a EtOH

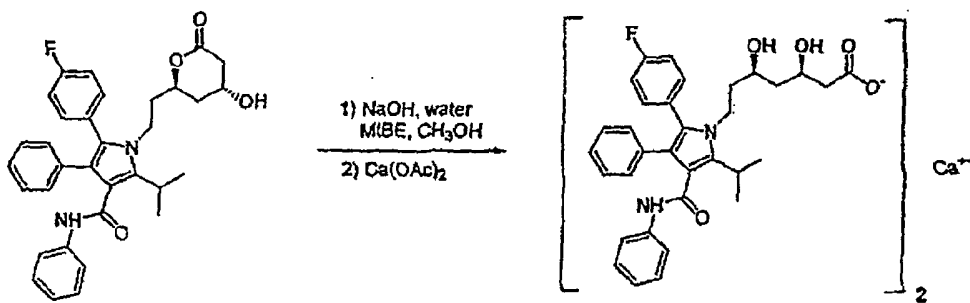


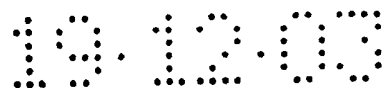
(250 ml). Výsledná suspenze se zahřívá a míchá při 55 °C za získání homogenního roztoku. Nádoba a její obsah se třikrát odplyní 350 kPa argonu. Za stálého přívodu argonu se přidá 1M ethanolický HBr (7,0 mmol) a  $\text{RuCl}_2[(R)\text{-BINAP}]\text{NEt}_3$  (0,5 mmol) a reaktor se opět odplyní 350 kPa argonu. Atmosféra se třikrát vymění za vodík (350 kPa). Reakční směs se intenzívně míchá při 65 °C za stálého přívodu vodíku (350 kPa), dokud neustane jeho spotřeba. Reakční směs se ochladí na 50 °C a vodík se vymění za dusík. Surový EtOH roztok methylesteru (5R)-7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny se zředí toluenem (250 ml). Do tohoto roztoku se přidá benzaldehyd (150 mmol) a monohydrát p-TsOH (5 mmol). Výsledná reakční směs se zahřívá na teplotu 110 °C za odstranění EtOH a vody azeotropickou destilací s toluenem. Roztok se ochladí v atmosféře dusíku na -5 °C a ve třech podílech se přidá 1M THF roztok KOtBu (90 mmol) vždy po 30 až 45 minutách. Výsledný roztok se míchá dalších 12 až 14 hodin při 0 °C. Reakční směs se rozloží pomalým přidáním HCl (100 ml). Výsledná dvoufázová směs se zahřeje na 15 °C a převede do dělicí nálevky, kde se vodná fáze odstraní a odloží. Organická fáze se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (25 ml), vysuší bezvodým síranem hořečnatým (5 g), filtruje a zahustí ve vakuu za získání surového oleje, který se rozpustí v MeOH (200 ml). Tento roztok se převede do reaktoru s dusíkovou atmosférou, který obsahuje 5% Pd/C (5 g; 50% vodlá vlhkost). Pak se přidá HCl (2 ml) a reakční směs se 3 h míchá za stálého tlaku vodíku (350 kPa) při 50 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti,  $\text{H}_2$  se nahradí  $\text{N}_2$  a katalyzátor se odstraní filtrací. Tento roztok methylesteru (3R,5R)-7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny se převede do reaktoru s dusíkovou atmosférou, který obsahuje KOH (110,0 mmol) a vodu (300 ml). Směs se zahřívá v atmosféře du-

síku na interní teplotu 85 °C. Během této doby se MeOH odstraní destilací. Výsledná reakční směs se ochladí na 45 °C, promyje se MtBE (2 x 150 ml), MtBE fáze se oddělí a odloží. Do vodné fáze s teplotu 45 °C se přidá toluen (125 ml) a pak pomalu 6N HCl (20 ml). Dvofázová reakční směs se míchá 10 min a vrstvy se oddělí. Vodná fáze se extrahuje toluenem (125 ml) a odloží se. Spojené organické vrstvy se 2,5 h zahřívají k varu Dean-Starkovým nástavcem v atmosféře argonu. Reakční směs se ochladí na 65 °C a očkuje fenylamidem 5-(4-fluorfenyl)-1-[2-((2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydropyran-2-yl)-ethyl]-2-isopropyl-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny. Po 2 hodinách se reakční směs pomalu ochladí na teplotu místnosti. Výsledná suspenze se ochladí na 0 °C. Produkt se oddělí a promyje chladným toluenem (100 ml). Výsledná pevná látka se rozpustí v horkém toluenu (350 ml) a ochladí na 65 °C, při kterých se nechá stát 2 hodiny. Reakční směs se pomalu ochladí na teplotu místnosti a pak na 0 °C. Produkt se oddělí, promyje chladným toluenem (100 ml) a vysuší ve vakuu při 70 °C za získání fenylamidu 5-(4-fluorfenyl)-1-[2-((2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydropyran-2-yl)-ethyl]-2-isopropyl-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny ve formě pevné bílé látky.

m/z (DCI(m+1)) 541; výpočet pro C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 540,24.

Krok 9: (R,R)-7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenyl-karbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoát vápenatý





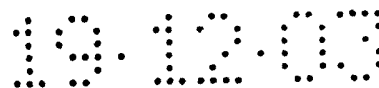
Do reaktoru s atmosférou argonu se předloží fenylamid 5-(4-fluorfenyl)-1-[2-((2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydropyran-2-yl)ethyl]-2-isopropyl-4-fenyl-1H-pyrrol-3-karboxylové kyseliny (14,8 mmol), MtBE (45 ml) a MeOH (20 ml). Pak se přidá roztok NaOH (15,2 mmol) ve vodě (103 ml) a reakční směs se 1 h zahřívá na 52 °C. Pak se ochladí na 34 °C a oddělí se jednotlivé vrstvy směsi. Horní organická vrstva se odloží a spodní vodná vrstva se při 33 °C promyje MtBE (33 ml). Spodní vodná vrstva se zředí MtBE (2 ml) a zahřívá se na 52 °C v atmosféře argonu. Pak se během 2 h přidá teplý roztok  $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (7,5 mmol) ve vodě (44 ml). 5 minut po začátku přidávání  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  se reakční směs očkuje suspenzí (R,R)-7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoátu vápenatého (0,08 mmol) ve vodě (1,2 ml) a methanolu (0,4 ml). Po přidání veškerého  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  se reakční směs 15 min zahřívá na 52 °C a pak se ochladí na 20 °C. Produkt se oddělí postupně promyje roztokem 2:1 methanolu (48 ml) a vody (49 ml). Po vysušení ve vakuu při 70 °C se získá (R,R)-7-[2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-3-fenyl-4-fenylkarbamoylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoátu vápenatého (8,7 g) ve formě pevné bílé látky. Analytická specifikace této látky je ve shodě s dříve publikovanými daty.

#### PŘÍPRAVA KATALYZÁTORŮ

Příklad A

Komplex  $\text{Ru}_2\text{Cl}_2(\text{DMF})_n[(R)-(+) \text{-Cl-MeO-BIPHEP}]$

Do vhodné reakční baňky se předloží DMF (17,5 ml). Nádoba a její obsah se odplyní dvěma cykly vakuum/dusík (25 mm Hg a 70 kPa). Přetlak dusíku se uvolní a rychle po sobě se přidá dimer benzenruthenium(II)chloridu (0,50 mmol) a (R)-(+) -Cl-MeO-BIPHEP (1,10 mmol). Nádoba a její obsah se opět odplyní dvěma cykly vakuum/dusík (25 mm Hg a 70 kPa). Přetlak dusíku



se uvolní a reaktor se 10 min zahřívá na 100 °C for. Výsledný roztok se nechá ochladnout na ≤50 °C, rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, získá se  $\text{RuCl}_2(\text{DMF})_n[(R)(+)-\text{Cl}-\text{MeO}-\text{BIPHEP}]$  ve formě rezavě hnědé pevné látky. Surový komplex se se bez dalšího čištění nebo charakterizace, nebo se popřípadě může skladovat pro další použití v inertní atmosféře.

Analogickým postupem jako v příkladu A lze za použití příslušných chirálních difosfinových ligandů místo  $(R)(+)-\text{Cl}-\text{MeO}-\text{BIPHEP}$  získat například následující komplexy:

komplex  $\text{RuCl}_2(\text{DMF})_n[(R)(+)-\text{BINAP}]_n$

komplex  $\text{RuCl}_2(\text{DMF})_n[(R)(+)-\text{pTol}-\text{BINAP}]_n$

komplex  $\text{RuCl}_2(\text{DMF})_n[(R)(+)-\text{C4-TunaPhos}]_n$

komplex  $\text{RuCl}_2(\text{DMF})_n[(R)(+)-\text{C-TunaPhos}]_n$

komplex  $\text{RuCl}_2(\text{DMF})_n[(S)(-)-\text{MeO}-\text{BIPHEP}]_n$

#### PŘÍKLAD B

Komplex  $\text{RuCl}_2[(R)(+)-\text{BINAP}](\text{NET}_3)_n$

Do tlakového reaktoru s dusíkem se předloží dimer dichlor-(1,5-cyklooktadien)ruthenia(II) (0,15 mmol) a  $(R)(+)-\text{BINAP}$  (0,32 mmol). Pak se přidá toluen (8,0 ml) a pak triethylamin (4,5 mmol). Nádoba a její obsah se odplyní dvěma cykly vakuu/dusík (25 mm Hg a 70 kPa). Přetlak dusíku se uvolní a reaktor se uzavře a zahřívá 4 h na 140 °C. Výsledný čirý červený roztok se nechá ochladnout na ≤40 °C, rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, získá se komplex  $\text{RuCl}_2[(R)(+)-\text{BINAP}](\text{NET}_3)_n$  ve formě rezavě hnědé pevné látky. Surový komplex se se použije v následujících reakcích bez dalšího čištění nebo charakterizace, nebo se může popřípadě skladovat v inertní atmosféře.

Analogickým postupem jako v příkladu B lze zapoužití příslušného chirálního difosfinového ligandu místo (R)-(+)-BINAP získat například následující komplexy:

komplex  $\text{RuCl}_2[(\text{R})-(+)\text{-Cl-MeO-BIPHEP}](\text{NEt}_3)_n$

komplex  $\text{RuCl}_2[(\text{R})-(+)\text{-BINAP}](\text{NEt}_3)_n$

komplex  $\text{RuCl}_2[(\text{R})-(+)\text{-pTol-BINAP}](\text{NEt}_3)_n$

#### PŘÍKLAD C

Komplex  $[\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{R})-(+)\text{-Cl-MeO-BIPHEP})]_n$

Do vhodné reakční baňky se předloží aceton (50 ml). Nádoba a její obsah se odplyní dvěma cykly vakuum/argon (25 mm Hg a 70 kPa). Přetlak argonu se uvolní a rychle po sobě se přidá dimer benzenruthenium(II)chloridu (0,50 mmol) a (R)-(+)-Cl-MeO-BIPHEP (0,51 mmol). Nádoba a její obsah se opět odplyní dvěma cykly vakuum/argon (25 mm Hg a 70 kPa). Přetlak argonu se uvolní a směs se intenzívně při 30 °C. Pak se stříkačkou přidá trifluoroctová kyselina (1,2 mmol) a reakční směs se míchá další hodinu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za opatrné eliminace  $\text{O}_2$ , získá se komplex  $[\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{R})-(+)\text{-Cl-MeO-BIPHEP})]_n$  ve formě pevné látky. Surový komplex se se použije v následujících reakcích bez dalšího čištění nebo charakterizace, nebo se může popřípadě skladovat v inertní atmosféře.

Analogickým postupem jako v příkladu C lze za použití příslušných chirálních difosfinových ligandů místo (R)-(+)-Cl-MeO-BIPH získat například následující komplexy:

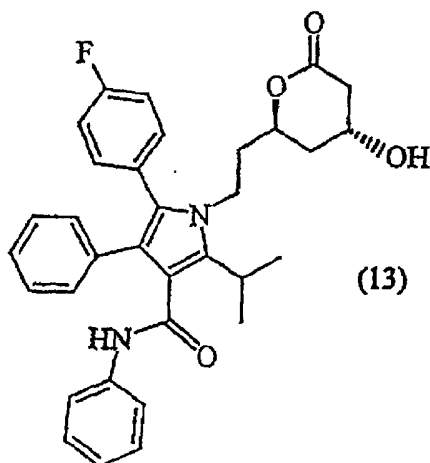
komplex  $[\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{R})-(+)\text{-MeO-BIFEP})]_n$

komplex  $[\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{R})-(+)\text{-BINAP})]_n$

komplex  $[\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{R})-(+)\text{-pTol-BINAP})]_n$ .

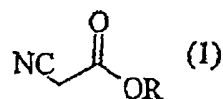
## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

## 1. Způsob přípravy sloučeniny vzorce 13



v y z n a č u j í c í   s e   t í m ,   ž e   z a h r n u j e :

(a) reakci sloučeniny vzorce 1



kde R je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina nebo heteroarylová skupina,

v rozpouštědle se sloučeninou vzorce (2)



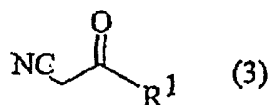
kde  $\text{R}^1$  je skupina  $-\text{XR}$ , kde X je O, S nebo Se,

nebo  $\text{R}^1$  je skupina  $-\text{N-R}^2\text{R}^3$ , kde  $\text{R}^2$  nebo  $\text{R}^3$  je nezávisle alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo arylová skupina, nebo  $\text{R}^2$  a  $\text{R}^3$  spolu tvoří skupinu  $-(\text{CH}_2)_4-$ , skupinu  $-(\text{CH}_2)_5-$ , skupinu  $-(\text{CH}(\text{R}^4)-\text{CH}_2)_3-$ , skupinu  $-(\text{CH}(\text{R}^4)\text{CH}_2)_4-$ , skupinu  $-(\text{CH}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{R}^4))-$ , skupinu  $-(\text{CH}(\text{R}^4)-$

$(\text{CH}_2)_3\text{-CH}(\text{R}^4)\text{-}$ , skupinu  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-A-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ , skupinu  $\text{-CH}(\text{R}^4)\text{-CH}_2\text{-A-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ , skupinu  $\text{-CH}(\text{R}^4)\text{-CH}_2\text{-A-CH}_2\text{-CH}(\text{R}^4)\text{-}$ ,

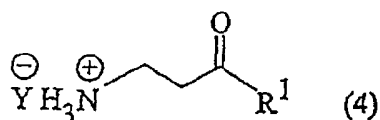
kde  $\text{R}^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, A je O, S nebo N a R je definován výše,

za získání sloučeniny vzorce 3



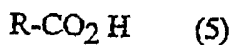
kde  $\text{R}^1$  je definován definován výše;

(b) reakci sloučeniny vzorce 3 s vodíkem v přítomnosti katalyzátoru a silné kyseliny v rozpouštědle za získání sloučeniny vzorce 4

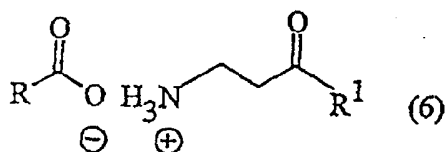


kde Y je atom chloru, bromu, skupina TsO, MsO nebo  $\text{HSO}_4$ , a  $\text{R}^1$  je definován výše;

(c) reakci sloučeniny vzorce 4 s bází v rozpouštědle a pak přidání sloučeniny vzorce 5

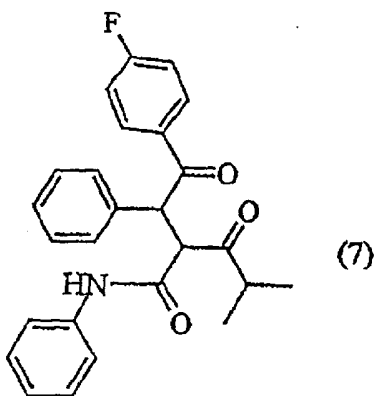


kde R je definován výše, v rozpouštědle za získání sloučeniny vzorce 6

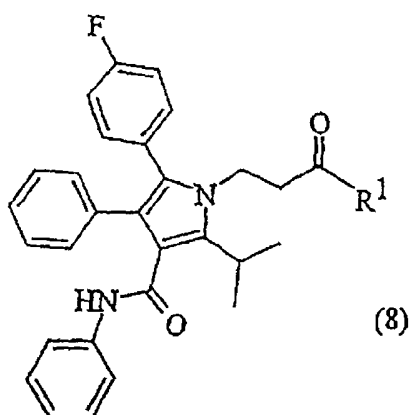


kde R a R<sup>1</sup> jsou definovány výše;

(d) reakci sloučeniny vzorce 6 se sloučeninou vzorce 7

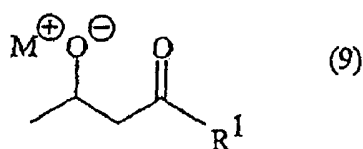


v rozpouštědle za odstraňování vody a získání sloučeniny vzorce 8

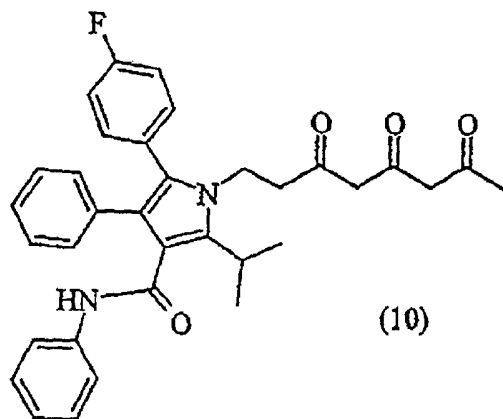


kde R<sup>1</sup> je definován výše;

(e) reakci sloučeniny vzorce 8 se sloučeninou vzorce 9

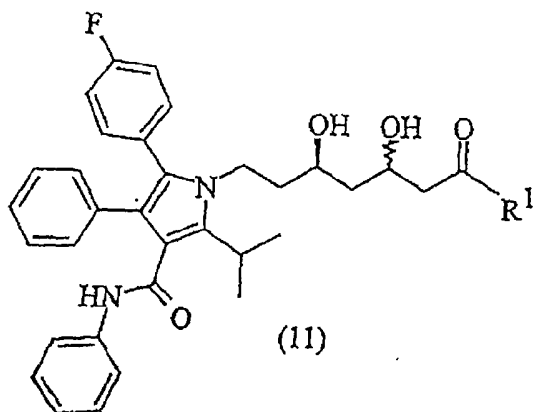


kde M je sodík, lithium, draslík, zinek, hořčík, měď, vápník nebo hliník a  $R^1$  je definován výše, v rozpouštědle v přítomnosti silné báze za získání sloučeniny vzorce 10



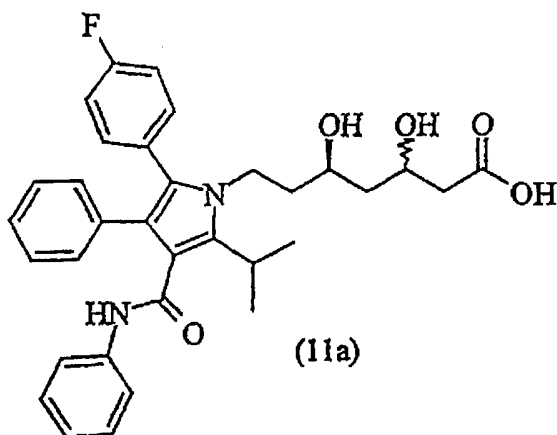
kde  $R^1$  je definován výše;

(f) reakci sloučeniny vzorce 10 s vodíkem v přítomnosti katalyzátoru v rozpouštědle v přítomnosti kyseliny za získání sloučeniny vzorce 11

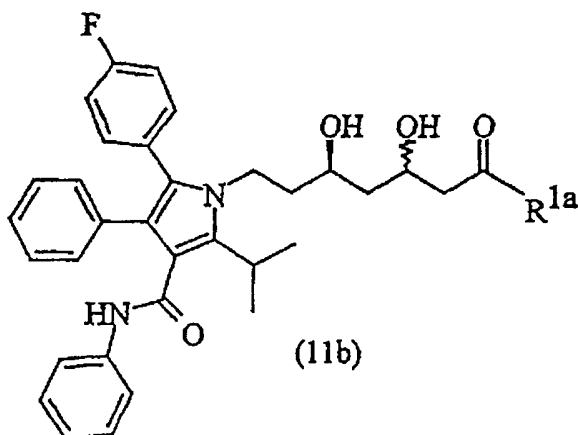


kde  $R^1$  je definován výše,

nebo se sloučeninou vzorce 11a



(g) reakci sloučeniny vzorce 11b

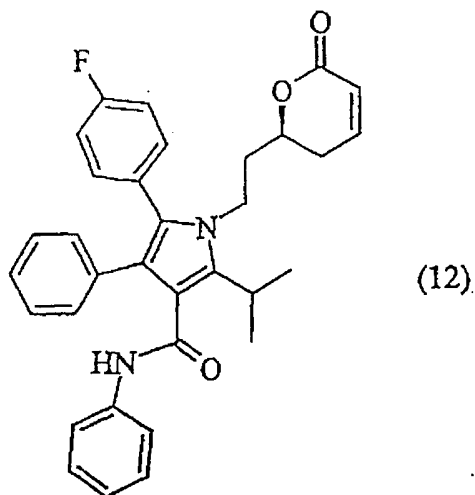


kde  $R^{1a}$  je skupina OH, skupina  $-XR$ , kde X je O, S nebo Se,

nebo  $R^{1a}$  je skupina  $-N-R^2R^3$ , kde  $R^2$  nebo  $R^3$  je nezávisle alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo arylová skupina, nebo  $R^2$  a  $R^3$  spolu tvoří skupinu  $-(CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH_2)_5-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-CH_2)_3-$ , skupinu  $-(CH(R^4)CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_2-CH(R^4))-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_3-CH(R^4))-$ , skupinu  $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2-CH(R^4)$ ,

kde  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, A je O, S nebo N a R je definován výše,

v a rozpouštědle v přítomnosti kyseliny, a pak reakci s báží, acylačním činidlem a acylačním katalyzátorem v rozpouštědle za získání sloučeniny vzorce 12



(h) reakci sloučeniny vzorce 12 s HO-M v alkoholu vzorce 17 nebo 17b

HOCH<sub>2</sub>-Aryl (17)

nebo HO-Allyl (17b)

kde M je sodík, lithium, draslík, zinek, hořčík, měď, vápník nebo hlíník;

nebo se sloučeninou vzorce 16 nebo 16b

M<sup>⊕</sup> ⊖ OCH<sub>2</sub>-Aryl (16)

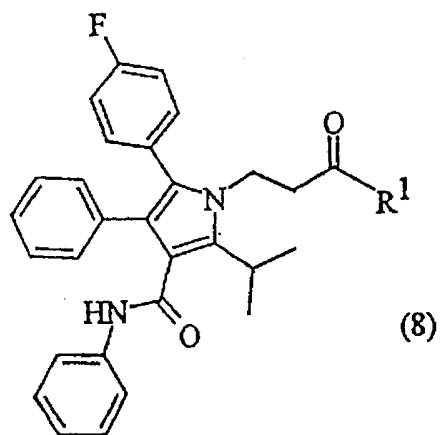
nebo

M<sup>⊕</sup> ⊖ O-Allyl (16b)

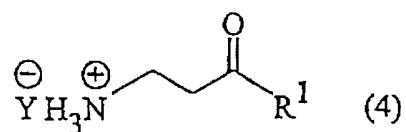
kde M je definován výše v alkoholu vzorce 17 nebo 17b, kde arylová skupina nebo alylová skupina ve sloučenině vzorce 16 nebo 16b a 17 nebo 17b je stejná, v rozpouštědle a pak přidání vodíku v přítomnosti katalyzátoru a kyseliny za získání sloučeniny vzorce 13.

2. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že katalyzátor v kroku (f) je RuCl<sub>2</sub>(DMF)<sub>n</sub>((R)-(+) -Cl-MeO-BIPHEP).

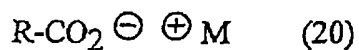
## 3. Způsob přípravy sloučeniny 8



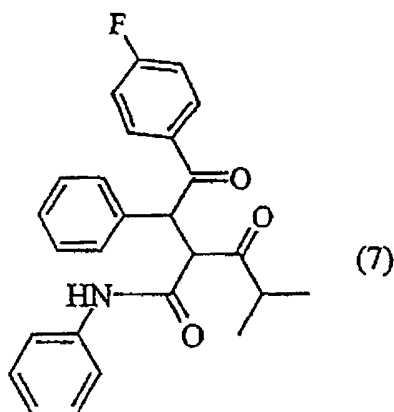
kde  $R^1$  je definován výše, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje reakci sloučeniny vzorce 4



kde Y je Cl, Br, skupina TsO, skupina MsO nebo skupina HSO<sub>4</sub>, a  $R^1$  je definován výše, se sloučeninou vzorce 20

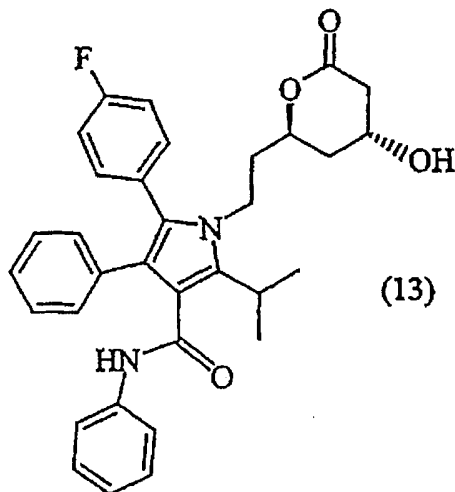


kde R a M jsou definovány výše, se sloučeninou vzorce 7



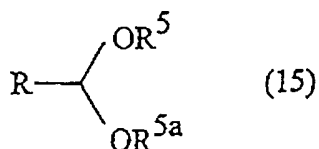
v rozpouštědle za odstranění vody a za získání sloučeniny vzorce 8.

4. Způsob přípravy sloučeniny vzorce 13

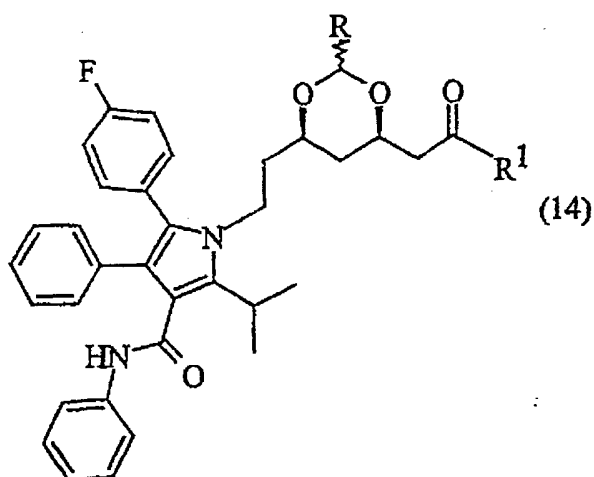


v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje

(a) reakci sloučenin vzorce 11 s acetalem vzorce 15



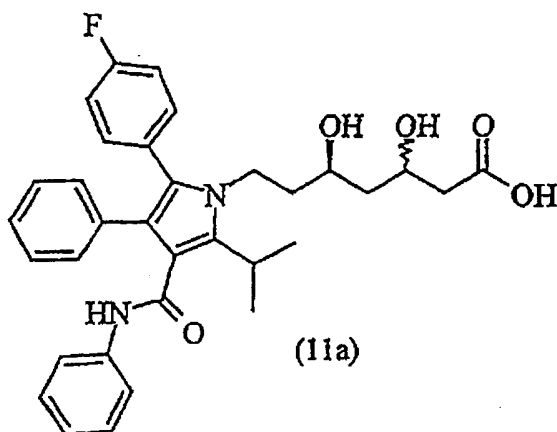
kde  $R^5$  a  $R^{5a}$  jsou nezávisle (stejně nebo různé) methylová skupina, ethylová skupina, nebo skupina  $-(CH_2)_n-$ , kde  $n$  je celé číslo 2 až 4, a  $R$  je definován výše, v rozpouštědle v přítomnosti kyseliny a pak přidání aldehydu odpovídajícího předchozímu acetalu v přítomnosti báze za získání sloučeniny vzorce 14



kde  $R^1$  a  $R$  jsou definovány výše;

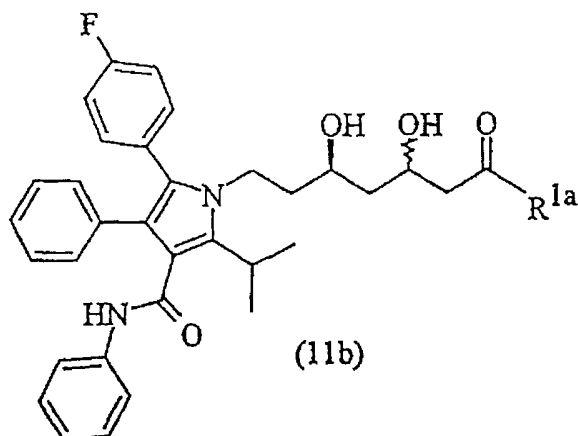
(b) reakci sloučeniny vzorce 14 v nukleofilním rozpouštědle v přítomnosti kyseliny nebo popřípadě reakci s vodíkem v přítomnosti katalyzátoru a kyseliny v rozpouštědle za získání sloučeniny vzorce 13; a

(c) alternativně reakci sloučeniny vzorce 11 nebo 11a



v nenukleofilním rozpouštědle v přítomnosti kyseliny za získání sloučeniny vzorce 13.

## 5. Způsob přípravy sloučeniny vzorce 11b



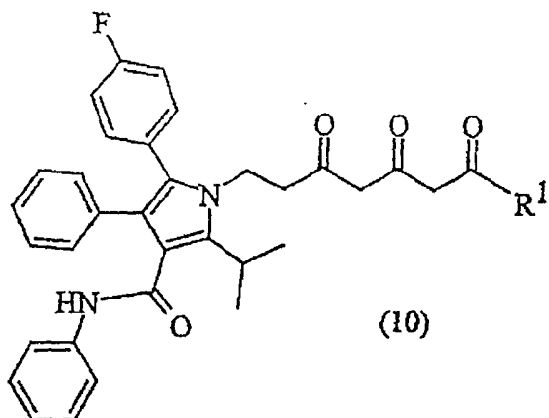
kde  $R^{1a}$  je skupina OH nebo  $-XR$ , kde X je O, S nebo Se,

nebo  $R^{1a}$  je skupina  $-N-R^2R^3$ , kde  $R^2$  nebo  $R^3$  je nezávisle alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo arylová skupina, nebo  $R^2$  a  $R^3$  spolu tvoří skupinu  $-(CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH_2)_5-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-CH_2)_3-$ , skupinu  $-(CH(R^4)CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_2-CH(R^4))-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_3-CH(R^4))-$ , skupinu  $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2-CH(R^4)$ ,

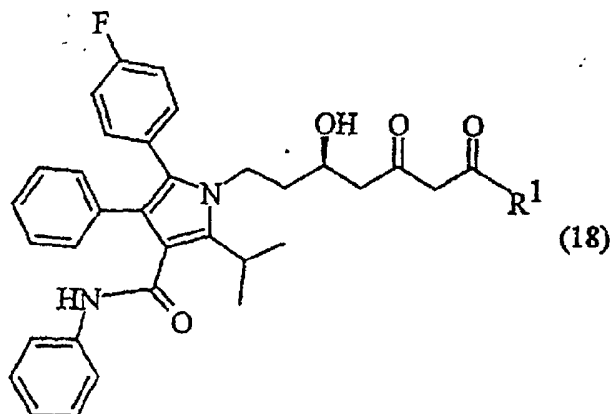
kde  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, A je O, S nebo N a R je alkylová skupina, arylová skupina nebo heteroarylová skupina,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje:

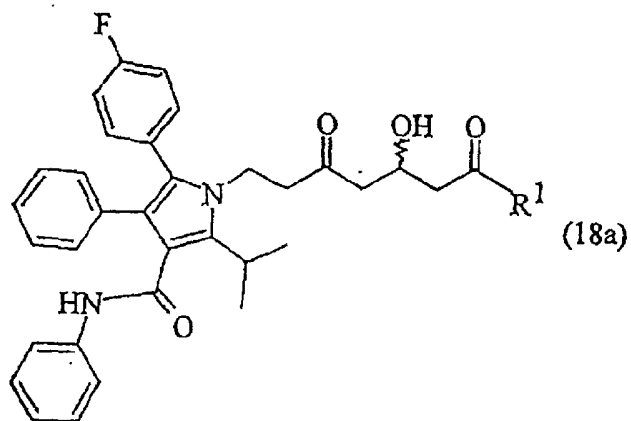
(a) reakci sloučeniny vzorce 10



kde R<sup>1</sup> je definován výše, s jedním molem vodíku v přítomnosti katalyzátoru v rozpouštědle v přítomnosti kyseliny za získání sloučeniny vzorce 18 a/nebo vzorce 18a



a

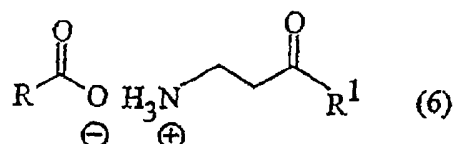


kde  $R^1$  je definován výše; a

(b) reakci buď sloučeniny vzorce 18 nebo 18a s vodíkem v přítomnosti katalyzátoru v rozpouštědle v přítomnosti kyseliny za získání sloučeniny vzorce 11b.

6. Způsob podle nároku 5 vyznačující se tím, že katalyzátor v kroku (a) nebo (b) je  $RuCl_2(DMF)_n((R)-(+)Cl-MeO-BIPHEP)$ .

7. Sloučenina vzorce 6

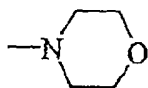


kde R je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina nebo heteroarylová skupina, a  $R^1$  je skupina XR, kde X je O, S nebo Se,

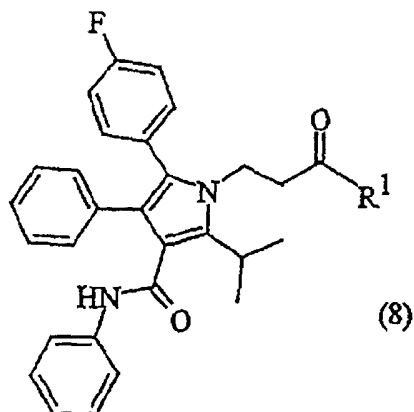
nebo  $R^1$  je skupina  $-N-R^2R^3$ , kde  $R^2$  nebo  $R^3$  je nezávisle alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo arylová skupina, nebo  $R^2$  a  $R^3$  spolu tvoří skupinu  $-(CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH_2)_5-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-CH_2)_3-$ , skupinu  $-(CH(R^4)CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_2-CH(R^4))-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_3-CH(R^4))-$ , skupinu  $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2-CH(R^4)$ ,

kde  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, A je O, S nebo N a R je definován výše.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde R je skupina  $PhCH_2-$  nebo skupina  $(CH_3)_3C-$ , a  $R^1$  je skupina vzorce



## 9. Sloučenina vzorce 8

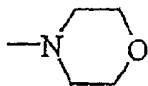


kde  $R^1$  je skupina XR, kde X je O, S nebo Se,

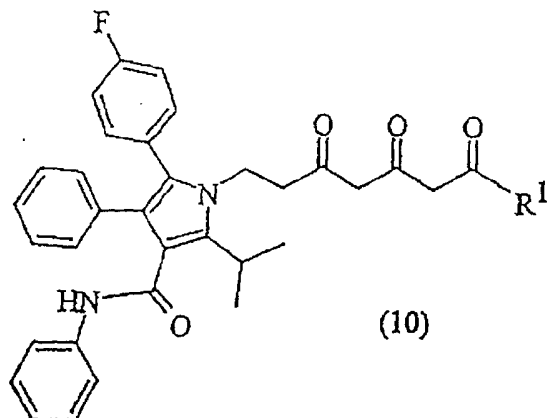
nebo  $R^1$  je skupina  $-N-R^2R^3$ , kde  $R^2$  nebo  $R^3$  je nezávisle alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo arylová skupina, nebo  $R^2$  a  $R^3$  spolu tvoří skupinu  $-(CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH_2)_5-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-CH_2)_3-$ , skupinu  $-(CH(R^4)CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_2-CH(R^4))-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_3-CH(R^4))-$ , skupinu  $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2-CH(R^4)$ ,

kde  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, A je O, S nebo N a R je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina nebo heteroarylová skupina.

10. Sloučenina podle nároku 9, kde  $R^1$  je skupina vzorce



## 11. Sloučenina vzorce 10



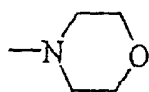
kde  $R^1$  je skupina XR, kde X je O, S nebo Se,

nebo  $R^1$  je skupina  $-N-R^2R^3$ , kde  $R^2$  nebo  $R^3$  je nezávisle alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo arylová skupina, nebo  $R^2$  a  $R^3$  spolu tvoří skupinu  $-(CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH_2)_5-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-CH_2)_3-$ , skupinu  $-(CH(R^4)CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_2-CH(R^4))-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_3-CH(R^4))-$ , skupinu  $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2-CH(R^4)$ ,

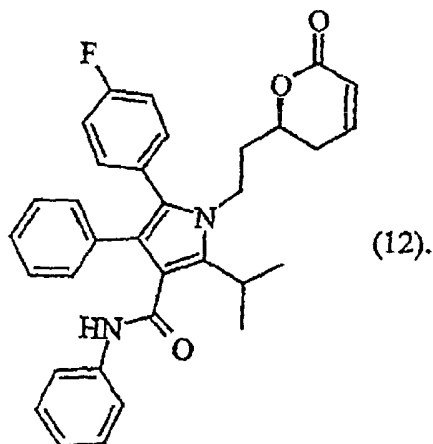
kde  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, A je O, S nebo N a R je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina nebo heteroarylová skupina,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

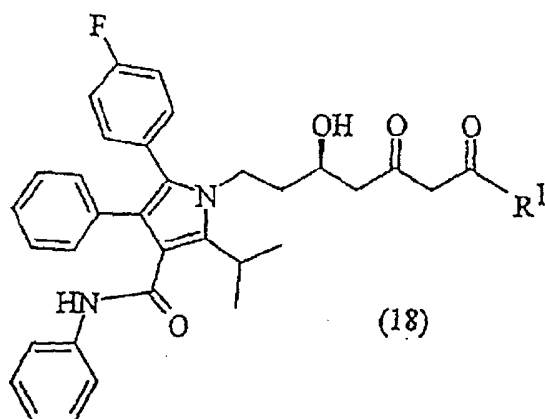
12. Sloučenina podle nároku 11, kde  $R^1$  je -O-t-butylová skupina, -O-isopropylová skupina, -O-ethylová skupina, -O-methylová skupina, skupina  $-NMe_2$  nebo skupina vzorce



13. Sloučenina vzorce 12



14. Sloučenin vzorce 18

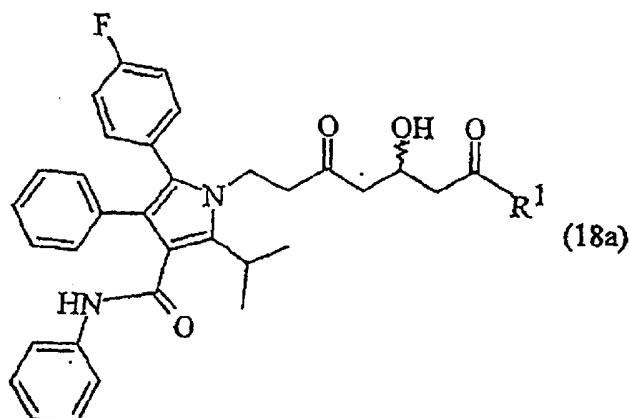


kde  $R^1$  je skupina XR, kde X je O, S nebo Se,

nebo  $R^1$  je skupina  $-N-R^2R^3$ , kde  $R^2$  nebo  $R^3$  je nezávisle alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo arylová skupina, nebo  $R^2$  a  $R^3$  spolu tvoří skupinu  $-(CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH_2)_5-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-CH_2)_3-$ , skupinu  $-(CH(R^4)CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_2-CH(R^4))-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_3-CH(R^4))-$ , skupinu  $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2-CH(R^4)-$ ,

kde  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, A je O, S nebo N a R je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina nebo heteroarylová skupina, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

15. Sloučenina vzorce 18a



kde  $R^1$  je skupina XR, kde X je O, S nebo Se,

nebo  $R^1$  je skupina  $-N-R^2R^3$ , kde  $R^2$  nebo  $R^3$  je nezávisle alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylalkylová skupina, nebo arylová skupina, nebo  $R^2$  a  $R^3$  spolu tvoří skupinu  $-(CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH_2)_5-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-CH_2)_3-$ , skupinu  $-(CH(R^4)CH_2)_4-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_2-CH(R^4))-$ , skupinu  $-(CH(R^4)-(CH_2)_3-CH(R^4))-$ , skupinu  $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2CH_2-$ , skupinu  $-CH(R^4)-CH_2-A-CH_2-CH(R^4)$ ,

kde  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, A je O, S nebo N a R je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina nebo heteroarylová skupina, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.