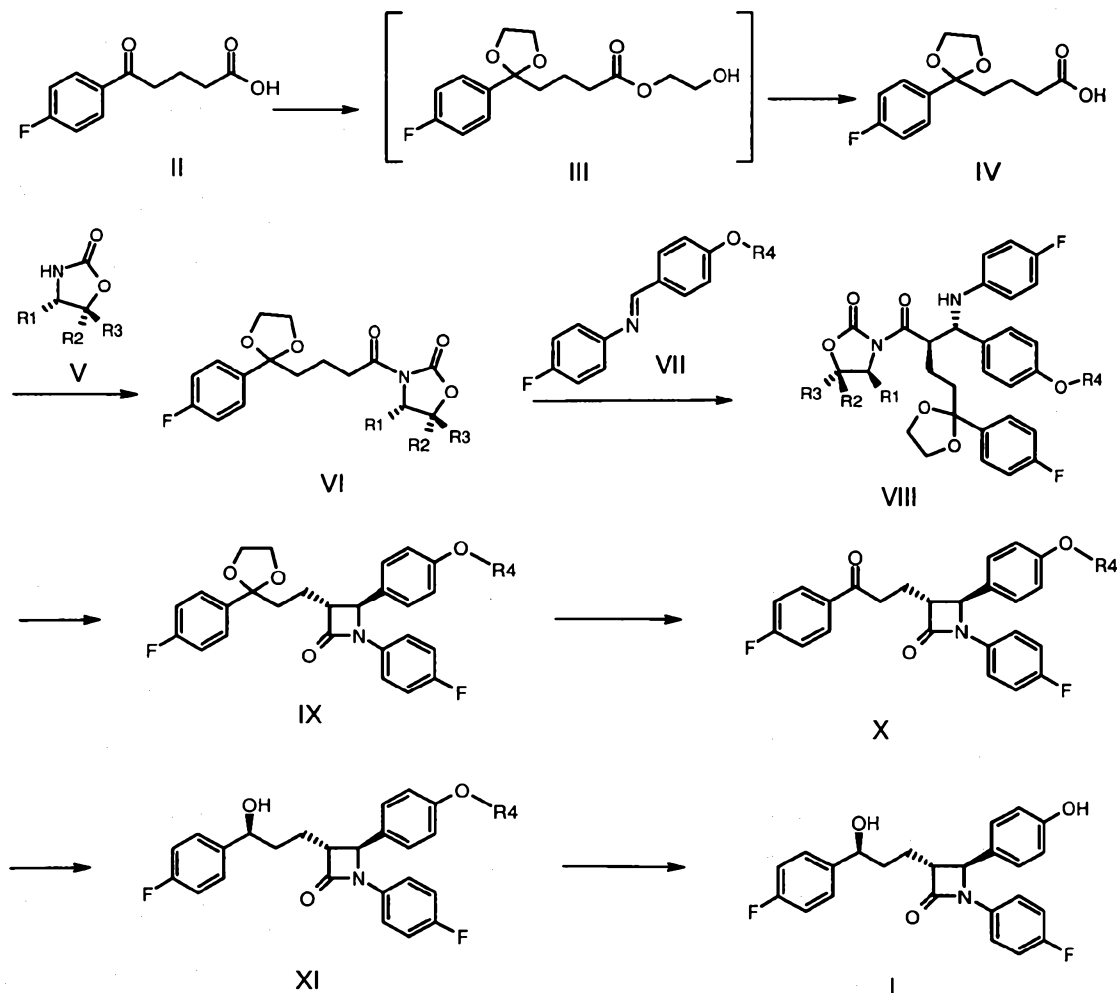


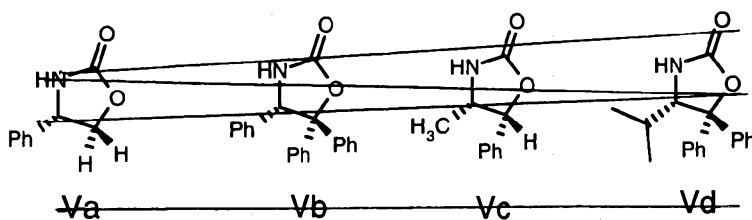
KIVONAT

A találmány tárgya új intermedierekre épülő, iparilag könnyen megvalósítható, kevés szintetikus lépésen alapuló, gazdaságos eljárás az ismert I képletű 1-(4-fluor-fenil)-3(R)-[3(S)-(4-fluor-fenil)-3-hidroxi-propil]-4(S)-(4-hidroxi-fenil)-2-azetidinon (a továbbiakban Ezetimibe) előállítására az alábbi reakcióséma szerint:



ahol

- a II, IV, VI VIII, IX, X és XI általános képlettel jellemzett közti termékek új vegyületek
- a III általános képlettel jellemzett vegyület nem izolált közti termék
- ~~R1, R2, R3 jelentését az Va-Vd képletű vegyületek szerkezete szemlélteti~~



R4 jelentése szilil, pl. terc.butil-dimetil-szilil, terc-butil-difenil-szilil.

Jellemző képlet: (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI)

P0501164

03572

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

A1

Új ipari eljárás Ezetimibe előállítására

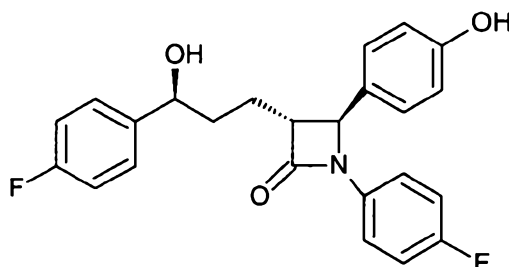
Richter Gedeon Rt., Budapest

Feltalálók:

Bódi József	28 %
Éles János	20 %
Szőke Katalin	20 %
Vukics Krisztina	20 %
Dr. Gáti Tamás	5 %
Temesvári Krisztina	5 %
Kiss-Bartos Dorottya	2 %

Bejelentés napja: 2005. december 20.

A találmány tárgya új intermedierekre épülő, iparilag könnyen megvalósítható, kevés szintetikus lépésen alapuló, gazdaságos eljárás az ismert I képletű 1-(4-fluor-fenil)-3(R)-[3(S)-(4-fluor-fenil)-3-hidroxi-propil]-4(S)-(4-hidroxi-fenil)-2-azetidinon (a továbbiakban Ezetimibe) előállítására:



I

A fejlett országokban a szív és érrendszeri megbetegedések okozzák az elhalálozások jelentős hányadát. E megbetegedések elsődleges kiváltó oka a szívkoszorúerek ateroszklerotikus elváltozása. A betegség kialakulásában szerepet játszó tényezők, mint pl. magas vérnyomás, cukorbetegség, dohányzás stb. közül a legfontosabb kockázati tényező a szérumban magas teljes koleszterin koncentrációja. A szérumban magas koleszterin koncentrációját csökkentő (hipokoleszterinemiás) hatóanyagok ill. gyógyszerkészítmények az ateroszklerózis kezelésében és megelőzésében használható szerek.

Az Ezetimibe jelentős hipokoleszterinemiás hatással rendelkező, az ateroszklerózis kialakulásának megakadályozására és kezelésére használatos, kereskedelmi forgalomban lévő korszerű gyógyszerkészítmények hatóanyaga, amelyet az Amerikai Egyesült Államok-beli Schering Co. tett közzé (EP 720599, US 5767115).

Az Ezetimibe és rokon vegyületeinek szintézisére módszert először ugyanezen leírásokban (EP 720599, US 5631365) a Schering Co. tett közzé. Eljárásuk szerint [4-(benziloxi)-benzilidén]-(4-fluor-fenil)-amin és metil-4-(klór-formil)-butirát bázis jelenlétében történő reakciójával egy lépésben állítják elő a megfelelő transz-azetidinon származékot, majd hidrolízis, sav-klorid képzés után a kapott 3-[2-(4-benzil-oxi-fenil)-1-(4-fluor-fenil)-4-oxo-azetidin-3-il]-propionil-kloriddal acileznek (4-fluor-fenil)-cink-kloridot tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium jelenlétében. Királis HPLC elválasztással nyerik a tiszta 1-(4-fluor-fenil)-3(R)-[3-oxo-3-(4-fluor-fenil)-propil]-4(S)-(4-benziloxi-fenil)-2-azetidinont, amelyből enantioszelektív redukció és katalitikus hidrogénezés után kapják a végtermék Ezetimibet. Ebben az eljárásban a szubsztituált azetidinon gyűrűt még nem enantioszelektív módszerrel alakítják ki, ezért az utolsó előtti intermediert egy királis oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítják meg. Ily módon egy kései intermedier legalább 50%-át egy költségigényes királis HPLC elválasztás során elvesztik, ami az eljárás költségét jelentősen megnöveli.

A királis kromatográfia elkerülésére a Schering Co. mikrobiológiai, illetve enzimatisz uton történő szétválasztási módszert vezetett be az **US 5919672** számú leírásban. A mikrobiológiai eljárás alkalmazása ugyan a csökkenti a racemát rezolválásának a költségét, de a rezolválás kitermelését ez a módszer sem képes 50% fölé növelni.

A Schering Co. számos hipokoleszterinemiás hatású tri-szubsztituált azetidinon származék előállítását írja le az **EP 720599** számú szabadalmi bejelentésében. A β -laktám gyűrű kialakítására egy és kétlépéses eljárást is ismertetnek, valamint az aril-hidroxi-alkil oldallánc felépítését is több módszerrel végzik. Az Ezetimibe szintézisére enantioszelektív módszert közölnek. Először két lépéses szintézissel kialakítják az azetidinon gyűrűt 5-oxo-5-((S)-2-oxo-4-fenil-oxazolidin-3-il)-pentánsav metil észterből és [4-(benziloxi)-benzilidén]-(4-fluor-fenil)-aminból kiindulva. Az ily módon előállított 3-[(2S,3R)-2-(4-benzil-oxi-fenil)-1-(4-fluor-fenil)-4-oxo-azetidin-3-il]-propionil-kloriddal acileznek (4-fluor-fenil)-cink-kloridot tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium jelenlétében. A kapott 1-(4-fluorfenil)-3(R)-[3-oxo-3-(4-fluorfenil)propil]-4(S)-(4-benziloxi-fenil)-2-azetidinon intermediert oszlopkromatográfiával tisztítják, majd az oxo csoport enantioszelektív redukciója, és védőcsoport eltávolítás után jutnak a kívánt hatóanyaghoz.

Ugyancsak a Schering Co. közöl egy az előzőektől stratégiailag némiképp különböző eljárást (**WO97/45406**, **US 5739321**) sz. szabadalmi bejelentésében. E szerint a transz szubsztituált azetidinon intermediert enantioszelektív kialakítását 4(S)-hidroxi-butirolakton és egy védett imin, bázis jelenlétében történő reakciójával végzik, majd a 3-(4-fluor-fenil)-3-hidroxi-propil oldalláncot több lépéses szintézissel a már említett 1-(4-fluorfenil)-3(R)-[3-oxo-3-(4-fluorfenil)-propil]-4(S)-(4-benziloxi-fenil)-2-azetidinon intermediereken keresztül építik fel. A fenolos OH csoport benzil védőcsoportját katalitikus hidrogénezéssel távolítják el.

Schering Co. egy másik reakcióutat is ismertetett az **US 5856473** számú leírásban, mely szerint az oldalláncban kettős kötést tartalmazó (3R,4S)-4-(4-benziloxi-fenil)-1-(4-fluor-fenil)-3-[(E)-3-(4-fluor-fenil)-allil]-azetidin-2-on közti terméket állítanak elő 1-(4-fluor-fenil)-4(S)-(4-benzil-oxi-fenil)-2-azetidinon 4-fluorocinnamil-bromiddal történő alkilezésével, vagy (S)-3-[5-(4-fluor-fenil)-pent-3-enoil]-4-fenil-oxazolidin-2-onból kiinduló enantioszelektív szintézissel. Az oldallánc oxidációjával nyerik a 1-(4-fluorfenil)-3(R)-[3-oxo-3-(4-fluorfenil)propil]-4(S)-(4-benziloxi-fenil)-2-azetidinon intermediert, amelyből a végtermék Ezetimibet az említett enantioszelektív redukció, és védőcsoport eltávolítás után nyerik.

Az említett enantioszelektív eljárások közös ismérve, hogy a viszonylag költséges enantioszelektív szintézissel, optikailag tiszta formában előállított azetidinon származékkal

még számos reakciólépést hajtanak végre. Az 1-(4-fluorfenil)-3(R)-[3-oxo-3-(4-fluorfenil)propil]-4(S)-(4-benziloxi-fenil)-2-azetidinon kulcs intermediert csak kromatográfiás módszerrel tudják tisztítani, amely ipari alkalmazás esetén jelentős költségnövelő tényező.

A **WO 2000/34240** (Schering Co.) szabadalmi bejelentése az Ezetimibe szintézisére egy az **WO1995/08532** (**EP 0720599**, ill. **HU 221185**) bejelentésben már megtalálható enantioszelektív szintézisútnak egy hatékonyabb, továbbfejlesztett változatát ismerteti. Az eljárás szerint először 98% de (diasztereomer felesleg) tisztaságú 3-[(S)-5-(4-fluor-fenil)-5-hidroxi-pentanoil]-oxazolidin-2-ont állítanak elő a megfelelő oxovegyületből enantioszelektív redukcióval. A kapott terméket N-(4-hidroxi-benzilidén)-4-fluoroanilinnal együtt egy edényben *in situ* szililezik trimetil-klór-szilánnal, majd a kapott elegyet - a szakterületen jól ismert módszert alkalmazva - bázis jelenlétében TiCl_4 reagenssel kezelve állítják elő a megfelelő β -amino-amid terméket. Védőcsoportként trimetil-szilil csoportot alkalmaznak. A szerzők trimetil-szilil védőcsoport meglepő stabilitását tapasztalják a fenolos OH csoport esetén is, ennek ellenére az említett intermediert a reakcióelegy feldolgozása után csak újabb szililezés után izolálják 65%-os hozammal. Az így nyert β -amino-amid ciklizálása és a védőcsoportok eltávolítása után kapják a kívánt hatóanyagot. Ebben az eljárásban a 3(S)-hidroxil csoport viszonylag költséges enantioszelektív módszerrel történő kialakítása a szintézis elején történik, majd további reakciólépések és tisztítási művelet után izolálják a kívánt terméket.

Az etetimibe előállításának egyik kulcs lépése a 3(S)-OH csoport sztereoszelektív kialakítása. A már említett eljárások mindegyike a szakirodalomban jól ismert ún. CBS-oxazaborolidin katalizátorral közvetített enantioszelektív redukció (E. J. Corey et al., J.Am.Chem.Soc. **1987**, *109*, 5551-5553) valamely változatát alkalmazza. Az elért diasztereomer felesleg tipikusan a módszertől várható 88-98% de érték.

A Schering Co. **US 5886171** és **US 5856473** szabadalmi leírásai a CBS-oxazaborolidin katalizátorral történő enantioszelektív redukciós módszert alkalmaznak, melyben a védett 1-(4-fluorfenil)-3(R)-[3-oxo-3-(4-fluorfenil)propil]-4(S)-(4-hidroxi-fenil)-2-azetidinont védett 1-(4-fluorfenil)-3(R)-[3(S)-hidroxi-3-(4-fluorfenil)propil]-4(S)-(4-hidroxifenil)-2-azetidinonná alakítanak.

A Schering Co. **US 6207822** és az **US 6627757** leírása hasonló redukáló ágensek és királis katalizátorok alkalmazását mutatja be 3-[5-(4-fluorfenil)-5-oxo-pentanoil]-4(S)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-onnak 3-[5(S)-5-(4-fluorfenil)-5-hidroxi-pentanoil]-4(S)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-onná történő átalakítására.

A Schering Co. az enantioszelektív redukció egy másik lehetőségét alkalmazza az **US 5618707** és **WO 1997/12053** számú leírásban, melyben sztereoszelektív mikrobiológiai redukcióval 3-[5-(4-fluorfenil)-5-oxopentanoil]-4(S)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-on korai intermediert alakítanak át 3-[5(S)-5-(4-fluorfenil)-5-hidroxipentanoil]-4(S)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-onná. Az elért diasztereomer felesleg a CBS-oxazaborolidin katalizátorral történő enantioszelektív redukciós módszerhez hasonló, $\geq 95\%$ de.

Az **US 6133001** számú leírásban sztereoszelektív mikrobiológiai redukcióval 1-(4-fluorfenil)-3(R)-[3-oxo-3-(4-fluorfenil)propil]-4(S)-(4-hidroxi-fenil)-2-azetidinont alakítanak át 1-(4-fluorfenil)-3(R)-[3(S)-hidroxi-3-(4-fluorfenil)propil]-4(S)-(4-hidroxi-fenil)-2-azetidinonná (Ezetimibe). A végterméket csak kis mennyiségben állítják elő, preparatív vékonyréteg kromatográfiás tisztítással izolálják.

A Ranbaxy Ltd. **WO 2005/066120** számú PCT bejelentésében a 3-[5-(4-fluorfenil)-5-oxo-pentanoil]-4(S)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-on ill. az 1-(4-fluorfenil)-3(R)-[3-oxo-3-(4-fluorfenil)propil]-4(S)-(4-hidroxi-fenil)-2-azetidinon oxo csoportjának enantioszelektív redukcióját (-)-B-klór-diizopinokamfeil-borán alkalmazásával oldják meg a CBS-redukcióhoz hasonló szelektivitást érve el. Érdekes módon azonban 20 g 1-(4-fluorfenil)-3(R)-[3-oxo-3-(4-fluorfenil)propil]-4(S)-(4-hidroxi-fenil)-2-azetidinon ily módon történő redukciója során mindössze 3 g Ezetimibe végterméket nyernek oszlopkromatográfiás tisztítás után.

A fentieket figyelembe véve célul tűztünk ki egy Ezetimibe előállítására szolgáló, ipari méretben alkalmazható biztonságos eljárás kidolgozását, amely gazdaságos, egyszerűen kivitelezhető technológiai lépéseket alkalmaz, és az így előállított hatóanyag tisztasága mindenben megfelel a gyógyszerkönyvi elvárásoknak. Olyan szintézis stratégia kidolgozását céloztuk meg, amely nem tartalmaz bonyolult, ill. extrém körülményeket igénylő technológiai lépéseket, valamint a közti termékek egyszerű műveleteket alkalmazva, megfelelő tisztaságban nagy hatékonysággal izolálhatóak. Eljárásunkban olyan védőcsoportok alkalmazását tűztük ki célul az intermedierek funkciós csoportjainak védelmére, amelyek a szintézis során stabilak, egyszerű, olcsó művelettel bevitelűk, könnyen, szelektíven eltávolíthatóak. A költségesebb technológiai lépéseket a szintézisút végén terveztük végrehajtani, valamint a drága (pl. optikailag aktív) segédanyagok regenerálását is célul tűztük ki.

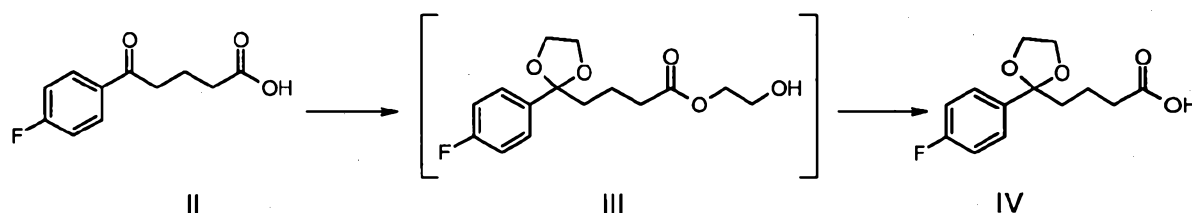
Meglepő módon, azt tapasztaltuk, hogy az alábbi szintézisúton, az általunk választott védőcsoport kombinációt alkalmazva olyan új intermedierekhez jutottunk, amelyek többsége kiváló kristályosodási hajlamuknak köszönhetően egyszerű műveletekkel, kiváló hatásfokkal

megtisztíthatóak. A nem kristályosodó intermediereket tisztítás nélkül tudtuk felhasználni a következő lépésekben. Találtunk egy a szakirodalomban még le nem írt reakciót, amely szerint a Ti(IV) katalizált Mannich típusú egyensúlyi reakcióban melléktermékként képződő sztereoizomer vegyületet sikerült a kívánt közti terméké átalakítani.

A találmányunkban alkalmazott új intermediereken alapuló eljárás hét technológiai lépést foglal magába, amelyeket a következőkben sorolunk fel:

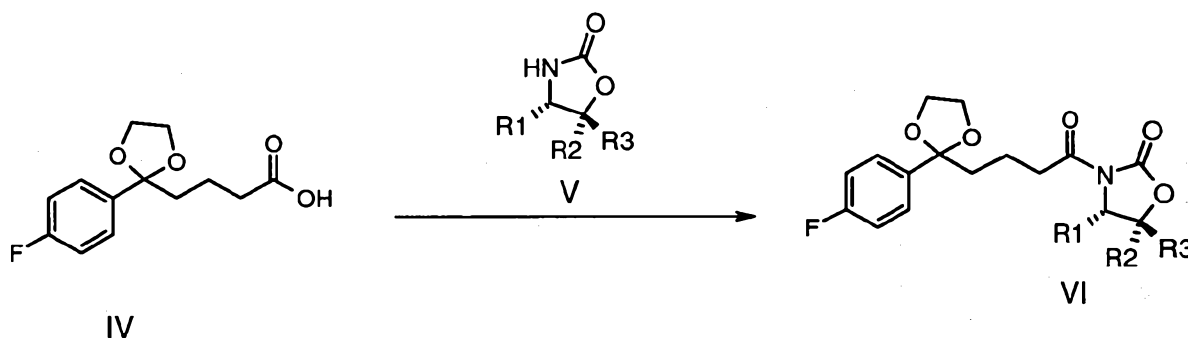
1. lépés:

4-(4-fluor-benzoil)-vajsavat (II) etilén-glikollal a III képletű, nem izolált átmeneti terméken keresztül IV képletű új vegyületté (4-[2-(4-fluoro-fenil)-[1,3]dioxolán-2-il]-vajsav) alakítjuk át.

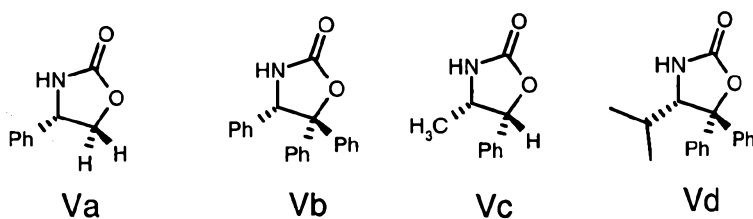


2. lépés:

4-[2-(4-fluoro-fenil)-[1,3]dioxolán-2-il]-vajsavval (IV) acilezzük az V általános képlettel jellemzett királis oxazolidinont, és a VI általános képletű acilezett oxazolidinon származékot kapjuk,

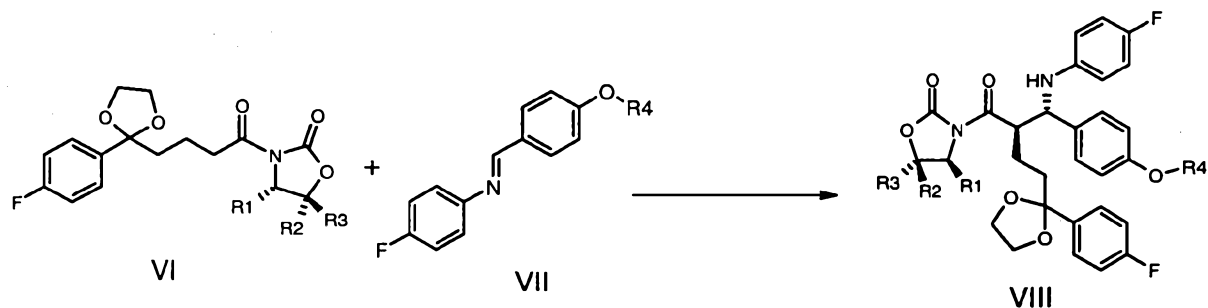


ahol R1, R2, R3 jelentését a továbbiakban az Va-Vd képletű vegyületek szerkezete szemlélteti



3. lépés:

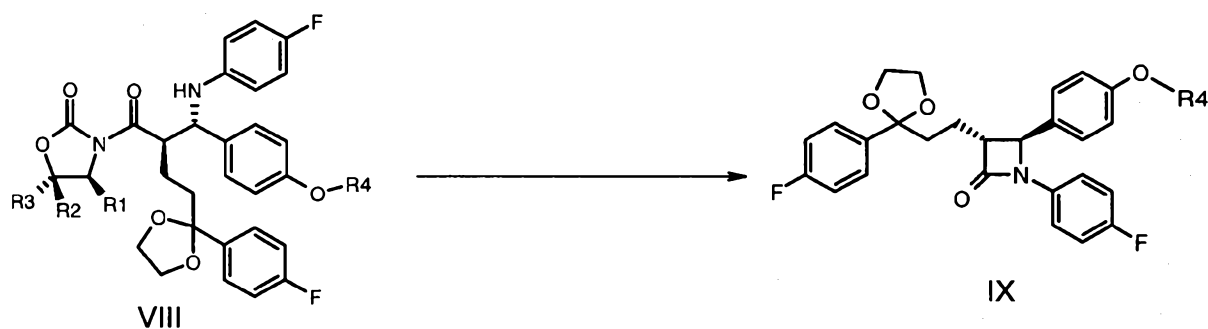
A VI általános képletű acilezett oxazolidinont a VII általános képletű védett iminnel reagáltatjuk, és a VIII általános képletű vegyületet izoláljuk,



ahol R4 jelentése a továbbiakban szilil, pl. terc.butil-dimetil-szilil (TBDMS), terc-butil-difenil-szilil

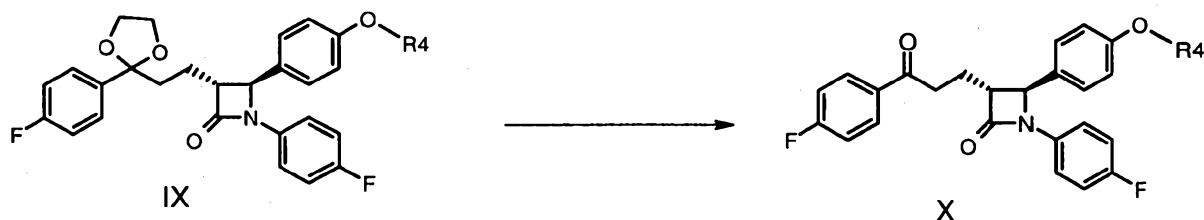
4. lépés:

A VIII általános képletű vegyület ciklizálásával előállítjuk a IX általános képletű védett azetidion származékot.



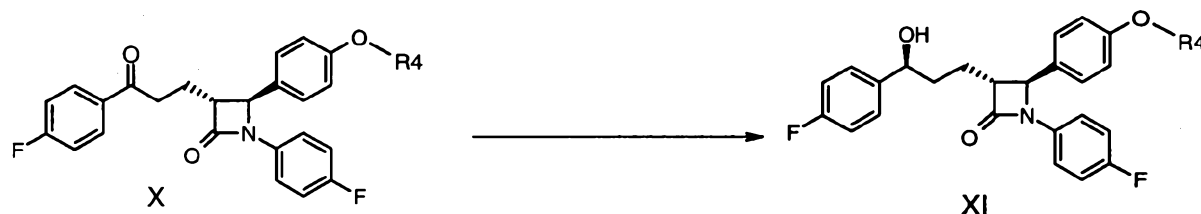
5. lépés:

A ketál csoport hidrolízisével állítjuk elő a X általános képletű vegyületet

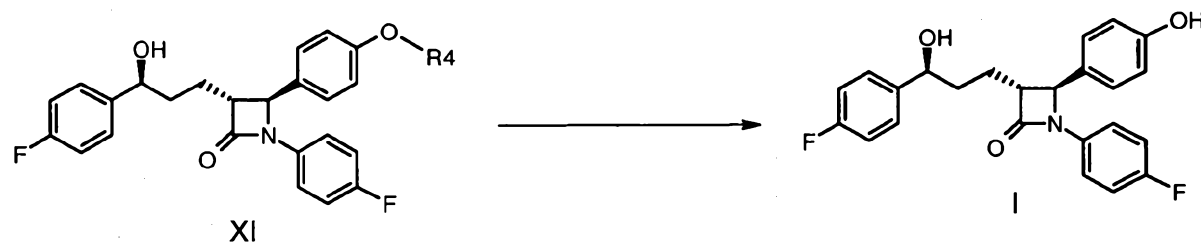


6. lépés:

A X általános képletű vegyület enantioszelektív redukciójával nyerjük a XI általános képletű vegyületet

**7. lépés:**

A XI általános képletű vegyület szilil védőcsoportjának eltávolításával nyerjük az I képlettel jellemzett Ezetimibe végterméket



Az alábbiakban eljárás egyes lépéseit részletezzük:

1. lépés

Az 1. lépésben a II képletű 4-(4-fluor-benzoil)-vajsavat egy inert vízmentes oldószerben, például diklór-metánban erős sav katalizátor, például tömény kénsav, p-toluolszulfonsav, előnyösen tömény kénsav, valamint vízmegkötő segédanyag, pl. trimetil-ortoformiát jelenlétében 20-25°C-on etilén-glikollal reagáltatjuk. A reakciót bázis, pl. NaHCO₃ hozzáadásával leállítjuk, az oldószert alkohol típusúra, előnyösen metanolra cseréljük, és a közti termékként képződött III képletű észtert alkalmas lúg oldattal, előnyösen nátrium-hidroxid oldattal hidrolizáljuk. A keletkezett IV képletű 4-[2-(4-fluoro-fenil)-[1,3]dioxolán-2-il]-vajsavat a reakcióelegy bekonzentrálása után gyenge sav, pl. borkósav, citromsav, előnyösen citromsav oldattal történő savanyítás és alkalmas oldószerrel, pl. etil-acetáttal történő extrakcióval izoláljuk. A terméket apoláros oldószerből pl. n-hexánból, vagy n-heptánból történő kristályosítással tisztítjuk.

2. lépés

Az 1. lépésben nyert terméket inert vízmentes oldószerben, például tetrahidofuránban (THF), vagy diklór-metánban, előnyösen tetrahidofuránban 1-1,7-szeres moláris mennyiségű, előnyösen 1,05-1,10 ekvivalensnyi alkalmas sav-kloriddal, pl. pivaloil-kloriddal tercier bázis, pl. trietil-amin (TEA) jelenlétében -20 és +20°C közötti hőmérsékleten, előnyösen -20 és -10°C között vegyes anhidriddé alakítjuk. A kapott vegyes anhidrid oldatához adunk egy V általános képletű oxazolidinont, előnyösen az Va képletű S-(+)-4-fenil-2-oxazolidinont, és megfelelő aktiváló reagens, pl. lítium-klorid (LiCl) vagy 4-dimetil-amino-piridin jelenlétében, előnyösen LiCl jelenlétében kevertetjük az elegyet -20 és 25°C közötti hőmérsékleten körülbelül 4-8 órán keresztül. A terméket extrakcióval izoláljuk, és kristályosítással tisztítjuk.

3. lépés

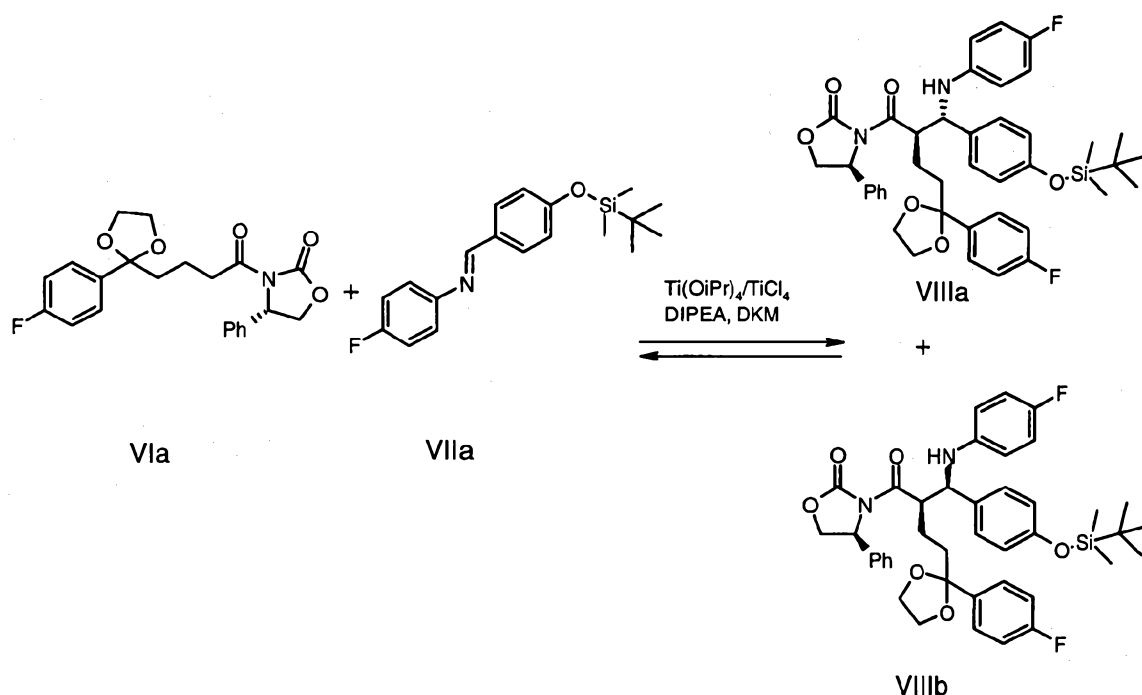
A módszer:

A 2. lépésben kapott terméket egy VII általános képletű védett iminnel (ahol R4 jelentése előnyösen terc.-butil-dimetil-szilil,) reagáltatjuk inert vízmentes oldószerben, pl. diklór-metánban inert atmoszférában, pl. N₂-atmoszférában -40 és -25°C közötti hőmérsékleten TiCl₄ és Ti(IV)izopropoxid valamint tercier bázis, például diizopropil-etil-amin jelenlétében 1-2 órán keresztül. A reakcióelegyet egy alkohollal, előnyösen izopropil-alkohollal megbontjuk, és a terméket extrakcióval izoláljuk, majd bepárlás után metanolos átkevertetéssel tisztítjuk a VIII általános képletű terméket.

A fenolos hidroxil csoport védelmére szilil típusú védőcsoportot, előnyösen terc.butil-dimetil-szilil csoportot alkalmaztunk, amely különösen előnyös az enyhébb körülmények között hasadó szilil típusú védőcsoportok és az egyéb alkil, vagy acil típusú védőcsoportokkal szemben. A terc.butil-dimetil-szilil védőcsoport ui. az alkalmazott szintetikus körülmények között stabil, nincs szükség a reakcióelegy feldolgozása során részlegesen védőcsoportját veszített intermedier izolálás előtti újra szililezésére. Ezen túl a terc.butil-dimetil-szilil védőcsoport egyszerű savas kezeléssel mellékreakciók nélkül eltávolítható. A benzil típusú védőcsoportok eltávolításához ezzel szemben vagy technológiai szempontból bonyolultabb és veszélyesebb katalitikus hidrogénezési műveletre, vagy erőyes savas eltávolítási módszerre van szükség. A benzil, ill. alkil típusú védőcsoportok savas körülmények között történő hasítása során pedig a keletkező karbénium kation a fenil gyűrű alkilezése révén számottevő mennyiségű melléktermék képződését eredményezi. Az acil típusú védőcsoportok bázissal

történő eltávolítását a szakirodalomban jól ismert súlyos mellékreakciók (pl. laktám gyűrű felnyílása, stb.) kísérik.

Kísérleteink bebizonyították, hogy a titán(IV) katalizált Mannich típusú reakció egyensúlyi reakció, és a várt VIIIa (R4= terc.butil-dimetil-szilil) termék mellett a VIIIb izomer melléktermék is keletkezik számottevő mennyiségben. Kísérletileg igazoltuk, hogy az említett reakció körülmények között a VIIIa ill. VIIIb vegyületekből kiindulva ugyan azt az összetételű termékelegyet kaptuk, mint az VIa és VIIa képletű anyagokból kiinduló reakcióban. A kísérleti körülmények alkalmas megválasztásával az egyensúly a VIIIa képletű termék képződésének kedvező irányban eltolható, és a termék 73-78%-os hozammal izolálható.

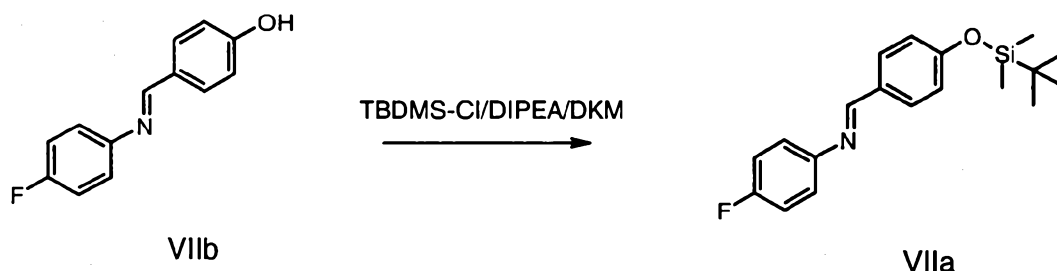


A termék metanolos szuszpenzióból való szűrése során kapott anyalúgban található VIIIb képletű izomer vegyületet a titán(IV) katalizált Mannich típusú reakció körülményei között a kívánt VIIIa vegyületté alakíthatjuk. Ily módon lehetőség nyílik a VIIIb melléktermék kívánt VIIIa izomerre történő átalakítására, így a reakció hozamának jelentős emelésére.

Ennek megfelelően, úgy járunk el, hogy a metanolos anyalúgot bepároljuk, az oldószert alkalmas oldószerre, pl. toluolra cseréljük, szilikagéllel az oldatot színtelenítjük, és szűrés után a szűrletet bepároljuk. Ebből az elegyből a fenti eljárást alkalmazva további tiszta VIII általános képletű termék nyerhető az alábbiak szerint:

A bepárlási maradékot diklór-metánban oldjuk, és a fent leírtak szerint inert atmoszférában, pl. N_2 -atmoszférában -40 és $-25^\circ C$ közötti hőmérsékleten $TiCl_4$ és $Ti(IV)$ izopropoxid valamint tercier bázis, például diizopropil-etil-amin jelenlétében 1-2 órán keresztül kevertetjük. Tiszta VIII általános képletű terméket az ismertetett eljárással izoláljuk a reakcióelegyből.

B módszer:



Alternatív módon úgy is eljárhatunk, hogy a VIIa vegyületet (E)-(4-hidroxi-benzilidén)-(4-fluor-fenil)-amin (VIIb) és terc.-butil-dimetil-szilil-klorid (TBDMS-Cl) reakciójával diizopropil-etil-amin (DIPEA) jelenlétében diklór-metánban in situ állítjuk elő, majd a továbbiakban a kapott VIIa vegyület oldatát használjuk fel a $Ti(IV)$ katalizált reakcióban az A módszerben leírtak szerint. Ezzel a módszerrel kapott termék minősége, és az eljárás hozama megegyezik az A módszernél leírttal.

4. lépés:

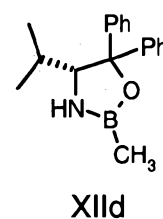
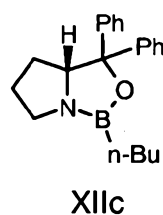
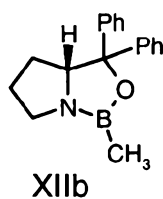
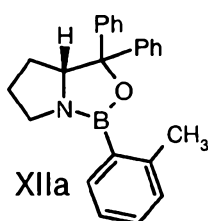
A 3. lépésben kapott VIII általános képletű vegyületet alkalmas oldószerben, pl. THF-ban, toluolban, metil-terc.butil-éterben, vagy acetonitrilben, előnyösen acetonitrilben szililezzük egy megfelelő szililező szerrel, pl. bis(trimetil-szilil)-acetamiddal 20 és $25^\circ C$ közötti hőmérsékleten, 1-3 órán keresztül. A kapott elegyhez egy fluorid vegyületet, előnyösen tertabutillammónium-fluorid-trihidrátot adunk katalitikus (0,1-10 mol%), mennyiségben előnyösen 0,5-1 mol%-nyi mennyiségben. Az így készített ciklizálási reakcióelegyet további 0,5-3 órán keresztül, előnyösen 0,5 órán keresztül keverjük, majd vízzel a reakciót megbontjuk, a képződött IX általános képletű terméket egy alkán típusú oldószerrel, pl. n-hexánnal történő extrakcióval izoláljuk. A vizes-acetonitriles fázisból a reakció során visszaképződött Va képletű S-(+)-4-fenil-2-oxazolidinon királis segédanyagot (Va) bekonzentrálás után diklór-metánnal extraháljuk, kristályosítással tisztítjuk.

5. lépés:

A 4. lépésben kapott IX általános képletű vegyületet inert oldószerben, pl. diklór-metánban egy savas típusú agyagásvánnyal, előnyösen Montmorillonittal kezelünk 20-25°C-os hőmérsékleten 3-6 órán keresztül. Ilyen körülmények között a terc. butil-dimetil-szilil védőcsoport stabil, és a ketál védőcsoport szelektíven eltávolítható. A megfelelő X általános képletű keton oldatát egyszerű szűréssel elválasztjuk, bepárlás után a terméket kristályosítással tisztítjuk.

6. lépés:

Eljárásunkban a 3-(S)-hidroxil csoport enantioszelektív redukcióval történő kialakítását a szintézis végén végezzük, így fajlagosan kisebb a drága királis katalizátor felhasználása. Az említett aszimmetriacentrum kiépítése optikailag tiszta, egységes izomeren történik, így két diasztereomer elválasztására egyszerűsödik a végtermék tisztítása. Ennek megfelelően az 5. lépésben kapott X általános képletű vegyületet a szakterületen jól ismert királis CBS-oxazaborolidin típusú katalizátor jelenlétében, borán típusú redukálószerrel, pl. borán-dimetil-szulfiddal, borán-tetrahidrofuránnal, borán-dietil-anilinnal, vagy katechol-boránnal, előnyösen borán-dimetil-szulfid és borán-tetrahidrofurán elegyével inert oldószerben, pl. diklór-metánban, inert atmoszférában, pl. N₂-atmoszférában -20 és 20°C közötti hőmérsékleten, előnyösen -5- +5°C közötti hőmérsékleten redukáljuk a XI általános képletű vegyületté. Katalizátorként királis CBS-oxazaborolidint, (XIIa-XIIc vegyületek) előnyösen XIIa képletű oxazaborolidint használunk.



A terméket extrakcióval izoláljuk, és tisztítás nélkül visszük tovább a következő reakcióba.

7. lépés:

A 6. lépésben nyert XI általános képletű vegyületet híg vizes sósavoldat vagy kénsavoldat, előnyösen kénsavoldat és egy alkohol, pl. metanol, vagy izopropil-alkohol, előnyösen izopropil-alkohol elegyével melegítjük 1-3 órán keresztül 50-70°C közötti hőmérsékleten. A végterméket a reakcióelegyből víz hozzáadásával kikristályosítjuk, majd átkristályosítással tisztítjuk.

Eljárásunk előnyeit az alábbiakban foglaljuk össze:

- a) Eljárásunk szerint olyan új intermediereken alapuló szintézisutat alkalmazunk, amelyben a kulcs intermedierek a kiváló kristályosodási hajlamuknak köszönhetően egyszerű kristályosítási művelettel hatékonyan megtisztíthatóak.
- b) A fenolos OH csoport védelmére szilil típusú védőcsoportot, előnyösen terc.butil-dimetil-szilil csoportot alkalmaztunk, amely különösen előnyös az enyhébb körülmények között hasadó szilil típusú védőcsoportok és az egyéb alkil, vagy acil típusú védőcsoportokkal szemben.
- c) Ti(IV) katalizált enantioszelektív Mannich típusú reakcióban a megfelelő közti terméket (VIIIa) magas hozammal (85-90%) állítjuk elő oly módon, hogy az egyensúlyi reakcióban keletkező sztereoizomer mellékterméket nem veszítjük el, hanem nagy részét a kívánt intermedierré átalakítjuk.
- d) ennek következtében a királis segédanyagként használt S-(+)-4-fenil-2-oxazolidinon jelentős mennyiségét (bevitt mennyiség körülbelül >70%-át) a szintézis során egyszerű módszerrel regeneráljuk.
- e) Eljárásunkban a 3-(S)-hidroxil csoport enantioszelektív redukcióval történő kialakítását a szintézis végén végezzük, így fajlagosan kisebb a drága királis katalizátor felhasználása. Az említett aszimmetriacentrum kiépítése optikailag tiszta, egységes izomeren történik, így két diasztereomer elválasztására egyszerűsödik a végtermék tisztítása.

Összegezve, találmányunkban olyan eljárást fejlesztettünk ki, amely alkalmas az ezetimibe gazdaságos, ipari méretben megvalósítható előállítására. Az eljárásunkkal kapott hatóanyag tisztasága megfelel a korszerű gyógyászati hatóanyagokkal szemben támasztott egyre szigorúbb minőségi követelményeknek.

A találmány szerinti eljárást az alábbi kiviteli példák szemléltetik, a találmány tárgyának korlátozása nélkül.

1. példa

4-[2-(4-fluoro-fenil)-[1,3]dioxolán-2-il]-vajsav (IV) előállítása

Egy 500 ml-es gömblombikba bemérünk 21,0 g (0,1 mol) 4-(4-fluor-benzoil)-vajsavat (II), és 210 ml diklór-metánban szuszpendáljuk. Kevertetés közben a szuszpenzióhoz 20-25°C-on hozzáadunk 28 ml (31,2 g, 0,5 mol) etilén-glikolt és 32 ml (31,04 g, 0,3 mol) trimetil-ortoformiátot, végül 0,5 ml tömény kénsavat csepegtetünk be. A reakcióelegyet 20-25 °C-on kevertetjük 3-6 órán át. A reakciót vékonyréteg kromatográfiával követjük. A keton foltjának elfogyása után a reakcióelegyet 5 g szilárd NaHCO₃ hozzáadásával megbontjuk. A szuszpenziót 15 percig keverjük, utána az oldószert vákuumban lepároljuk, majd a bepárlási maradékot 150 ml metanollal hígítjuk. A kapott oldatot hűtjük jeges vizes fürdővel, és hűtés közben 100 ml 10%-os NaOH oldatot adagolunk hozzá. A lombikot lezárjuk, és a zavaros elegyet 20-25 °C-on keverjük körülbelül 1 órát. 20-25°C-on. A hidrolízis lejátszódását vékonyréteg kromatográfiával követjük. Az észter foltjának eltűnése után a metanolt vákuumban bepároljuk, a maradékot jeges-vizes-hűtés közben 350 ml 10%-os citromsav oldat hozzáadásával pH 3-4 értékre savanyítjuk. A kicsapódott terméket 200 ml etilacetáttal extraháljuk. A vizes fázist extraháljuk kétszer 50 ml etilacetáttal, majd az egyesített szerves fázist 5x50 ml vízzel semlegesre mossuk. Az etilacetátos oldatot Na₂SO₄-on szárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 0°-on kristályosítjuk 50 ml n-hexánnal. A IV képletű kristályos vegyületet szűrővel izoláljuk, megszáritjuk.

Termelés: 23 g, (90%)

Olvadáspont: 65-67°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 1.41-1.52 (m, 2H), 1.79-1.87 (m, 2H), 2.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.63-3.73 (m, 2H), 3.91-4.01 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 11.97 (brs, 1H) ppm.

2. példa

(S)-3-{4-[2-(4-Fluor-fenil)-[1,3]dioxolán-2-il]-butiril}-4-fenil-oxazolidin-2-on (VIa)

előállítása

Az 1. példa szerint előállított 42 g (165 mmol) IV képletű vegyületet 340 ml száraz tetrahydrofuranban oldjuk, és a készüléket száraz N₂-nel átöblítjük. A kapott oldatot -20°C-ra hűtjük, és 55 ml (390 mmol) trietil-amint adunk hozzá ezen a hőmérsékleten. Csepegtető tölcseéből 40 ml tetrahydrofuran és 20,2 ml pivaloil-klorid (19,8 g, 164 mmol) elegyét adagoljuk be körülbelül 30 perc alatt -10°C és -20 °C közötti hőmérsékleten. A csapadékos elegyet

-10 – (-20)°C-on 2 óráig kevertetjük, majd egymás után 24,45 g (150 mmol) szilárd S (+)-4-fenil-2-oxazolidinont (Va), valamint 7,5 g (177 mmol) vízmentes lítium-kloridot szórunk be a reakcióelegybe. A szuszpenziót kevertetés közben 4 óra alatt felmelegítjük 20-25 °C-ra.

A reakciót vékonyréteg kromatográfiával követjük. Az S (+)-4-fenil-2-oxazolidinon foltja 3%-ra csökken, a reakciót 300 ml toluol és 150 ml telített ammónium-klorid oldat hozzáadásával leállítjuk. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist 50 ml toluollal extraháljuk. Az egyesített toluolos oldatot mossuk 2x150 ml 10%-os citromsavoldattal, 2x150 ml 1M NaOH oldattal, végül 3x 150 ml vízzel. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-on szárítjuk, szárítószerrel kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot 0°C-on kristályosítjuk 150 ml izopropil-alkohollal. A kapott VIa képletű vegyületet P₂O₅ mellett szárítjuk vákuumban.

Termelés: 55,7 g (93%)

Olvadáspont: 100-102°C

$[\alpha]_D^{25} = +54,3^\circ$, (c=1, diklór-metán)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 1.42-1.56 (m, 2H), 1.76-1.85 (m, 2H), 2.80 (dt, *J* = 17.2, 7.5 Hz, 1H), 2.90 (dt, *J* = 17.2, 7.5 Hz, 1H), 3.61-3.71 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 2H), 4.13 (dd, *J* = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 4.71 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 4H) ppm.

3. példa

(S)-3-{(R)-2-[(*S*)-[4-(*terc*-butil-dimetil-szilanol-oxi)-fenil]-(4-fluoro-fenil-amino)-metil]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-[1,3]dioxolán-2-il]-butiril}-4-fenil-oxazolidin-2-on (VIIIa) előállítása

Titánium-triklorid-izopropoxid reagens készítése:

0.95 ml (0.9 g, 3.2 mmol) titánium(IV) izopropoxidot adunk 0.99 ml (1.71g, 9 mmol) TiCl_4 34 ml diklór-metánnal készül 0°C-os oldatához N_2 -atmoszférában. Az elegyet 15 percig keverjük 0°C-on. A kapott oldatot használjuk fel a következő kapcsolási lépésben.

Kapcsolás (A módszer)

Egy mágneses keveréssel, hőmérővel, csepegtető tölcsérrel és N_2 -bevezetéssel ellátott 250 ml-es készülékbe bemérünk 4.0 g of (10 mmol) VIa képletű vegyületet és 6.6 g (20 mmol) VIIa képletű imint, és feloldjuk 50 ml diklór-metánban. Az elegyet -40°C-ra hűtjük, és 3.6 ml (20.7 mmol) of DIPEA-t adunk hozzá. A csepegtető tölcsérből körülbelül 30 perc alatt becsepegtetjük az elkészített titánium-triklorid-izopropoxid reagens oldatát. Az elegyet keverjük -30-(-40)°C-on 1 órát, majd a reakcióelegyet 25 ml izopropil-alkohol és 50 ml diklór-metán elegyével megbontjuk -30-(-40)°C hőmérsékleten és ezután további 30 percig keverjük ugyanezen a hőfokon. A kapott narancssárga szuszpenziót 100 ml pH=7 tartarát pufferre csurgatjuk, 15 perc kevertetés után a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist extraháljuk további 3x30 ml diklór-metánnal, majd az egyesített diklór-metános oldatot mossuk 30 ml csapvízzel, szárítjuk vízmentes Na_2SO_4 -tal, a szárítószert kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 50 ml metanolt adunk, a kapott szuszpenziót 20-25°C-on 10 percig kevertetjük, majd a terméket szűréssel izoláljuk. A fehér kristályos VIIIa képletű vegyületet vákuumban, P_2O_5 mellett szárítjuk.

Termelés: 5,5 g (76 %)

Kapcsolás (B módszer)

Egy mágneses keveréssel, hőmérővel, csepegtető tölcsérrel és N_2 -bevezetéssel ellátott 2 L-es készülékbe bemérünk 25,8 g (120 mmol) (E)-(4-hidroxi-benzilidén)-(4-fluor-fenil)-amint és feloldjuk 500 ml diklór-metánban, majd 57,8 ml (332 mmol) diizopropil-etil-amin (DIPEA)-t adunk hozzá 20-25°C-on. Az elegyhez 20-25°C-on 19,9 g (132 mmol) terc.-butil-dimetil-szilil-kloridot adunk, és a reakcióelegyet körülbelül 1-2 órán keresztül 20-25°C-on keverjük. A reakciót vékonyréteg kromatográfiával követjük, a kiindulási (E)-(4-hidroxi-benzilidén)-(4-fluor-fenil)-amin elfogyása után a reakcióelegyhez 40 g of (100 mmol) VIa képletű vegyületet, és az elegyet -25-(-30)°C-ra hűtjük. Csepegtető tölcsérből körülbelül 30 perc alatt becsepegtetjük a fent leírt módon elkészített 9,5 ml (9 g, 32 mmol) titánium-tetraizopropoxid

és 9,9 ml (17,1 g, 90 mmol) titánium-tetraklorid (TiCl_4) 340 ml diklór-metánnal készült 0°C -os oldatát.

Az elegyet keverjük -25 - $(-30)^\circ\text{C}$ -on körülbelül 0,5 órán keresztül, majd a reakcióelegyet 250 ml izopropil-alkohol és 500 ml diklór-metán elegyével megbontjuk -30 - $(-40)^\circ\text{C}$ hőmérsékleten és ezután további 30 percig keverjük ugyanezen a hőfokon. A kapott elegyet 1000 ml $\text{pH}=7$ tartarát pufferre csurgatjuk, 15 perc kevertetés után a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist extraháljuk további 3×250 ml diklór-metánnal, majd az egyesített diklór-metános oldatot mossuk 300 ml csapvízzel, szárítjuk vízmentes Na_2SO_4 -tal, a szárítószert kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 500 ml metanolt adunk, a kapott szuszpenziót 20 - 25°C -on 10 percig kevertetjük, majd a terméket szűréssel izoláljuk. A fehér kristályos VIIIa képletű vegyületet vákuumban, P_2O_5 mellett szárítjuk.

Termelés: 57 g (78%)

Olvadáspont: 211 - 213°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0,9^\circ$, ($c=1$, diklór-metán)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 0.17 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.22-1.35 (m, 1H), 1.66-1.90 (m, 3H), 3.58-3.77 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 2H), 4.21 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.46-4.57 (m, 1H), 4.66 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.06 (brm, 1H), 5.44 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 6.33-6.41 (m, 2H), 6.65-6.78 (m, 4H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.02-7.13 (m, 6H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H) ppm.

Anyalúg átdolgozása

A kapott metanolos anyalúgot bepároljuk, az oldószert 200 ml toluolra cseréljük. 10 g szilikagél Si 60-at adunk a toluolos oldathoz, 15 percig 20 - 25°C -on kevertetjük a szuszpenziót. A szilikagélt kiszűrjük, mossuk toluollal, a szűrletet bepároljuk. A bepárlási maradékot 100 ml diklór-metánban oldjuk, az elegyet -30°C -ra hűtjük, és N_2 -atmoszférában 7 ml (40 mmol) DIPEA-t adunk hozzá. A csepegtető tölcseréből körülbelül 30 perc alatt becsepegtetjük a fent leírtak szerint 2 ml (1,9 g, 6,74 mmol) titánium-tetraizopropoxidból és 1,81 ml (3,12 g, 16,3 mmol) TiCl_4 -ból készített titánium-triklorid-izopropoxid reagens oldatát. A reakcióelegyet keverjük -30 - $(-40)^\circ\text{C}$ -on 1 órát, majd a kapcsolási reakciónál leírtak szerint eljárva izoláljuk a tiszta VIIIa képletű vegyületet.

Termelés: 8,0 g. Egyesített kihozatal: 65 g (89 %)

4. példa

(3R,4S)-4-[4-(terc.-butil-dimetil-szilanil-oxi)-fenil]-1-(4-fluor-fenil)-3-{2-[2-(4-fluor-fenil)-[1,3]dioxolán-2-il]-etil}-azetidin-2-on (IX, R₄=TBDMS) előállítása

20,25 g (28 mmol) VIIIa képletű vegyületet 556 ml vízmentes acetonitrilben szuszpendálunk 20-25°C-on, majd hozzáadunk 13,6 ml (56 mmol) N,O-bisz(trimetilszilil)-acetamidot. Az elegyet 2 órán keresztül kevertetjük 20-25°C-on, utána hozzáadunk 0,1 g (0,28 mmol) tetrabutyl-ammonium-fluorid-trihidrátot, és tovább kevertetjük ugyanezen a hőmérsékleten. A reakció lezajlását a szuszpenzió tiszta oldattá válása jelzi (0,5-1 óra). A reakciót vékonyréteg kromatográfiával követjük. A kiindulási nyílt láncú VIIIa képletű amino vegyület elfogyása után a reakcióelegyet hígítjuk 556 ml vízzel, és 556 ml n-hexánnal. A fázisok elválasztása után a vizes-acetonitriles fázist extraháljuk 556 ml n-hexánnal. Az egyesített n-hexános fázist vízmentes Na₂SO₄-tal megszáritjuk, a szárítószeret kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott (IXa) képletű vegyület olaj, tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióban.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ(ppm) 0.16 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.89-2.09 (m, 2H), 3.07 (td, *J* = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 3.62-3.72 (m, 2H), 3.91-4.01 (m, 2H), 4.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 2H), 7.07-7.22 (m, 6H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 2H) ppm.

A vizes acetonitriles fázisból a társterméként visszaképződött S (+)-4-fenil-2-oxazolidinont a következő eljárással regeneráljuk:

Az előzőekben nyert acetonitriles vizes fázist vákuumban körülbelül 500 ml térfogatra bekoncentráljuk, és a maradékból a kicsapódott terméket 2x100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános oldatot bepároljuk, a maradékot etilacetát és n-hexán elegyből kristályosítjuk. A regenerált S (+)-4-fenil-2-oxazolidinont szűrővel izoláljuk. Termelés: körülbelül 3,9 g (körülbelül 85%, bevitt VIIIa-ra számítva)

5. példa

(3R,4S)-4-[4-(terc-butil-dimetil-szilanil-oxi)-fenil]-1-(4-fluor-fenil)-3-[3-(4-fluor-fenil)-3-oxo-propil]-azetidin-2-on (X, R₄=TBDMS) előállítása

A 4. példa szerint előállított körülbelül 17 g vegyületet (IX, R₄=TBDMS) (max. hatóanyag tartalom: 15,8 g, 28 mmol) 330 ml diklór-metánban feloldjuk, 20-25°C-on hozzáadunk 42 g

Montmorillonit K10-t. A heterogén elegyet 20-25°C-on kevertetjük 2-4 órát. A reakciót vékonyréteg kromatográfiával követjük. A kiindulási anyag elfogyása után a reakcióelegyet szűrjük, a kiszűrt Montmorillonit K10-t mossuk 50 ml diklór-metánnal, majd 3x50 ml diklór-metán – metanol=2:1 eleggyel. Az egyesített szűrletet bepároljuk, és az így kapott maradékot etanol-vízből 0°C-on kristályosítjuk.

A megszáritott termék termelése: 11,6 g (80%, 4. és 5. lépés együttes hozama)

Olvadáspont: 110-112°C

$[\alpha]_D^{25} = +4,0^\circ$, (c=1, diklór-metán)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) δ 0.16 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 2.12-2.23 (m, 2H), 3.14-3.30 (m, 3H), 4.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.29-7.38 (m, 4H), 7.99-8.07 (m, 2H) ppm.

6. példa

(3R,4S)-4-[4-(terc-Butil-dimetil-szilanil-oxi)-fenil]-1-(4-fluor-fenil)-3-[(S)-3-(4-fluor-fenil)-3-hidroxi-propil]-azetidin-2-on (XIa) előállítása

5,00 g (9,6 mmol) (3R,4S)-4-[4-(terc-butyl-dimetil-szilanil-oxi)-fenil]-1-(4-fluor-fenil)-3-[3-(4-fluor-fenil)-3-oxo-propil]-azetidin-2-ont feloldunk 9,6 ml vízmentes diklórmétánban, és 1,92 ml (0,96 mmol) (R)-o-tolil-CBS-oxazaborolidin 0,5 M-os toluolos oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 0-(-5)°C-ra hűtjük, majd ezen a hőmérsékleten 6 óra alatt beadagolunk 1,9 ml 1,0 M-os borán-dimetilszulfid diklór-metános oldatot. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten kevertetjük addig, amíg a kiindulási keton vékonyréteg kromatográfiás vizsgálat alapján elfogyott. Ezután 10 ml metanolt, 0,5 ml 5%-os hidrogén-peroxidot, és 10 ml 2M kénsav oldatot adagolunk be. Fél óra kevertetést követően a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist mossuk 50 ml 2N kénsavval, majd 50 ml 5 %-os nátrium-szulfid oldattal. Nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk.

Termelés: 5,05 g színtelen olaj,

Diasztereomer felesleg: >98%de (királis HPLC)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) δ 0.17 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.65-1.94 (m, 4H), 3.07-3.15 (m, 1H), 4.46-4.54 (m, 1H), 4.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 7.07-7.17 (m, 4H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 4H) ppm.

7. példa

(3R,4S)-1-(4-Fluor-fenil)-3-[(S)-3-(4-fluor-fenil)-3-hidroxi-propil]-4-(4-hidroxi-fenil)-azetidin-2-on (I, Ezetimibe) előállítása

5,0 g (9,6 mmol) (3R,4S)-4-[4-(*tert*-butil-dimetil-szilanil-oxi)-fenil]-1-(4-fluor-fenil)-3-[(S)-3-(4-fluor-fenil)-3-hidroxi-propil]-azetidin-2-ont (XI, R₄=TBDMS) feloldunk 35 ml 2-propanolban és 10 ml 2M kénsavoldatot adunk hozzá. Az oldatot 60-70°C hőmérsékleten melegítjük 1-2 órán át, majd hagyjuk lehűlni. A terméket ionmentes víz hozzáadásával kristályosítjuk ki. A kristályokat szűrjük, majd vízzel semlegesre mossuk.

Termelés: 3,2g (81% a 7. és 8. lépés együttes hozama)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 1.65-1.92 (m, 4H), 3.05-3.13 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 1H), 4.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.74-6.80 (m, 2H), 7.08-7.17 (m, 4H), 7.19-7.26 (m, 4H), 7.28-7.35 (m, 2H), 9.54 (s, 1H) ppm.

8. példa

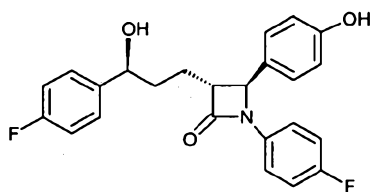
*(E)-[4-(*tert*-butil-dimetil-szilaniloxi)-benzilidén]-(4-fluor-fenil)-amin (VIIa) előállítása*

21,5 g (0,1 mol) (E)-(4-hidroxi-benzilidén)-(4-fluor-fenil)-amint (VIIb) feloldunk 125 ml vízmentes tetrahydrofuránban, hozzáadunk az oldathoz 10,2 g (0,15 mol) imidazolt, majd 18,8 g (0,125 mol) *tert*-butil-dimetil-szilil-klorid 40 ml tetrahydro-furános oldatát csepegtetjük be 20-25°C-on. A reakcióelegyet 20-25°C-on addig kevertetjük, amíg a kiindulási anyag vékonyréteg kromatográfiával nem mutatható ki a reakcióelegyben. A várható reakcióidő 1-2 óra. A reakcióelegyet hígítjuk 50 ml toluollal, és 100 ml vízre öntjük. A vizes fázist extraháljuk 50 ml toluollal, majd az egyesített szerves fázist semlegesre mossuk körülbelül 3x 50 ml vízzel. Az oldatot bepároljuk, a terméket hideg *n*-hexánból kristályosítjuk.

Termelés: 28 g (85%).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

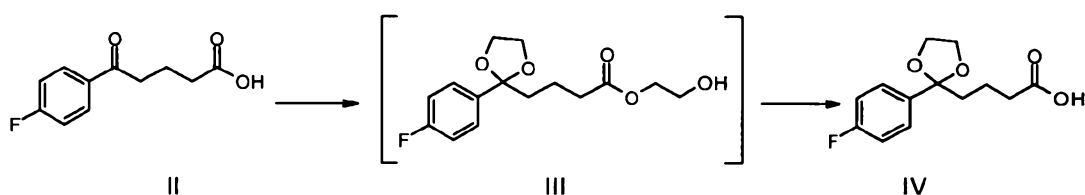
1. Eljárás az alábbi (I) szerkezeti képletű Ezetimibe előállítására



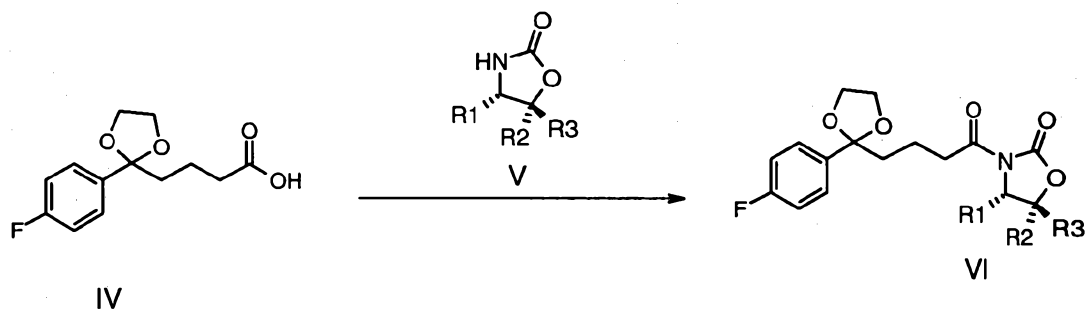
(I)

azzal jellemezve, hogy

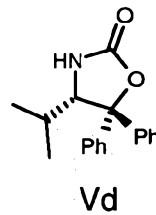
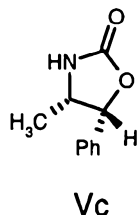
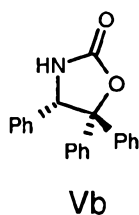
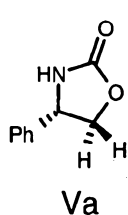
- a) a (II) képletű 4-(4-fluor-benzoil)-vajsavat etilén-glikollal a (III) képletű, nem izolált átmeneti terméken keresztül a (IV) képletű 4-[2-(4-fluoro-fenil)-[1,3]dioxolán-2-il]-vajsavvá alakítunk át,



- b) a (IV) képletű vegyülettel acilezzük az V általános képletű királis oxazolidinonnal reagáltatva, a (VI) általános képletű acilezett oxazolidinon származékot kapjuk,



ahol, (V) királis vegyületet az alábbi Va, Vb, Vc, vagy Vd képletű vegyületekből választjuk

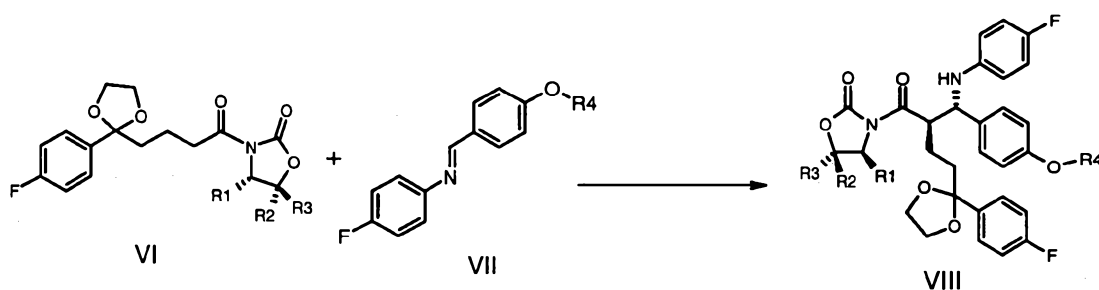


és ahol az V és VI képletekben R_1 , R_2 és R_3 jelentése:

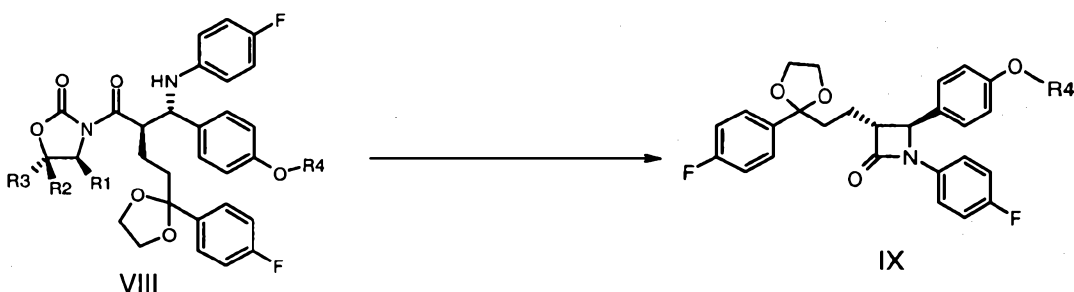
- (a) esetben $R_1=Ph$, $R_2=R_3=H$,
- (b) esetben $R_1=R_2=R_3=Ph$,
- (c) esetben $R_1=Me$, $R_2=Ph$, $R_3=H$ és
- (d) esetben $R_1=izopropil$, $R_2=R_3=Ph$,

ahol Ph fenil csoportot jelöl,

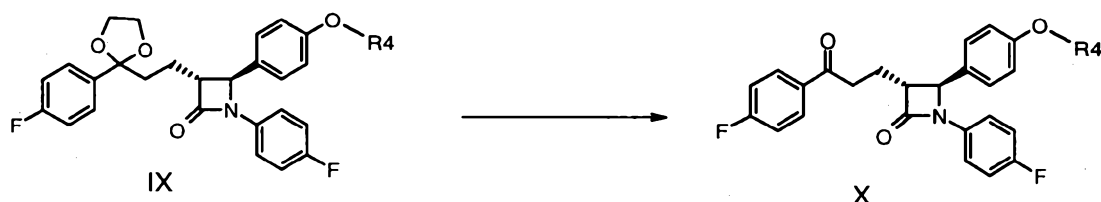
- c) a VI általános képletű acilezett oxazolidinont a VII általános képletű védett iminnel reagáltatjuk, és a VIII általános képletű vegyületet izoláljuk, ahol R_4 jelentése valamely szilil csoport,



a VIII általános képletű vegyület ciklizálásával előállítjuk a IX általános képletű védett azetidion származékot,



- d) a ketál csoport hidrolízisével állítjuk elő a X általános képletű vegyületet,



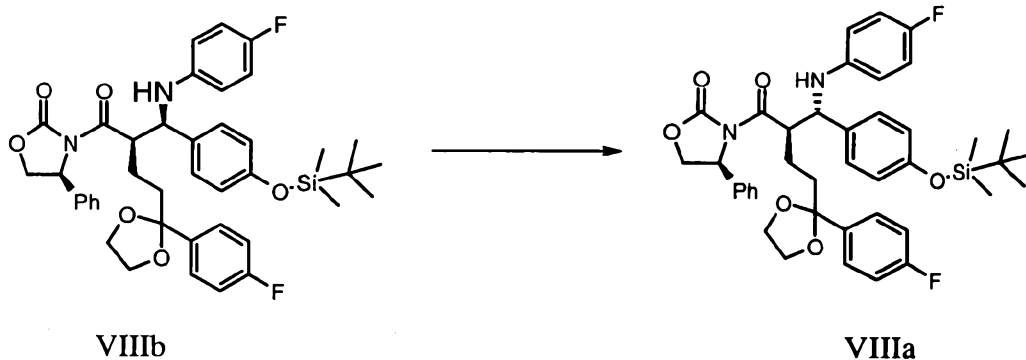
-
- Chemical reaction scheme showing the conversion of compound X to compound XI. Compound X is a β -lactam derivative with a 4-fluorophenyl group on the nitrogen, a 4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl group at the 3-position, and a 4-(4-alkoxyphenyl)-2-oxobutyl group at the 4-position. Compound XI is the corresponding alcohol, where the ketone of the 4-position side chain has been reduced to a secondary alcohol. The stereochemistry at the chiral centers is indicated with wedges and dashes.

Chemical structures of compounds XIIa, XIIb, XIIc, and XIId are shown. XIIa is a bicyclic boronate ester with a 3-methylphenyl group. XIIb is a bicyclic boronate ester with a methyl group. XIIc is a bicyclic boronate ester with an n-butyl group. XIId is a bicyclic boronate ester with a methyl group and a phenyl group.

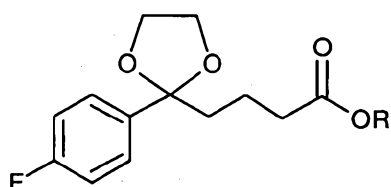
-
- Chemical reaction scheme showing the conversion of intermediate XI to compound I. XI is a 4-fluorophenyl-substituted β -hydroxy ester with a 4-(OR₄)phenyl group on the nitrogen. I is the corresponding 4-fluorophenyl-substituted β -hydroxy acid.

VIIIa

azzal jellemezve, hogy a VIIIb képletű vegyületet Ti(IV) vegyület jelenlétében izomerizáljuk.



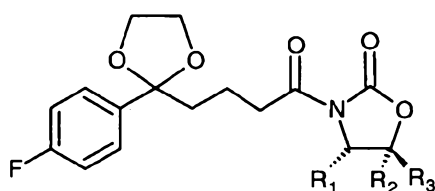
3. Az alábbi általános képletű vegyületek,



III, IV

ahol -R jelentése -H, vagy -O-CH₂-CH₂-OH csoport.

4. Az alábbi általános képletű vegyületek,



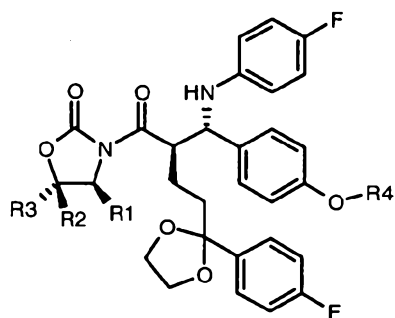
VI

ahol, a VI képletben R₁, R₂ és R₃ jelentése:

- (a) esetben R₁=Ph, R₂=R₃=H,
- (b) esetben R₁=R₂=R₃=Ph,
- (c) esetben R₁=Me, R₂=Ph, R₃=H és
- (d) esetben R₁=izopropil, R₂=R₃=Ph,

ahol Ph fenil csoportot jelöl.

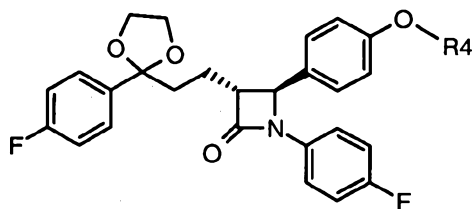
5. Az alábbi általános képletű vegyületek,



VIII

ahol R1,R2,R3 jelentése az Va, Vb, Vc, vagy Vd lehet, és a R4 jelentése valamely szilil védőcsoport.

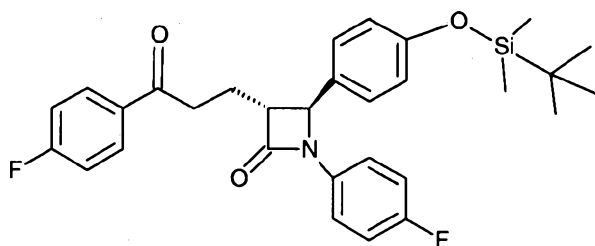
6. Az alábbi általános képletű vegyületek



IX

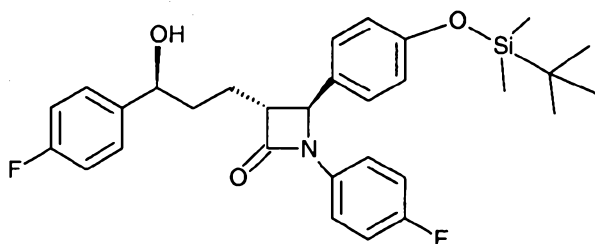
ahol R4 jelentése valamely szilil védőcsoport.

7. Az alábbi képletű vegyület



Xa

8. Az alábbi képletű vegyület



XIa

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

dr. POLGÁR István
osztályvezető

Rajzok a leírásban.

Me