

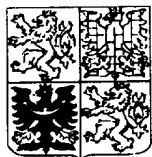
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 003

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2094-95**

(22) Přihlášeno: **11. 09. 91**

(30) Právo přednosti:
17. 10. 90 US 90/599521

(40) Zveřejněno: **17. 12. 97**
(Věstník č. 12/97)

(47) Uděleno: **08. 10. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17. 12. 97**
(Věstník č. 12/97)

(86) PCT číslo: **PCT/US91/06697**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 92/06968**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 319/06

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

(72) Původce vynálezu:
Millar Alan, Holly Springs, NC, US;
Butler Donald Eugene, Holland, MI, US;

(74) Zástupce:
Čermák Karel dr., Národní tř. 32, Praha 1,
11000;

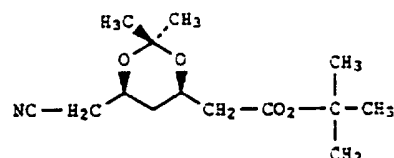
(54) Název vynálezu:

Způsob syntézy

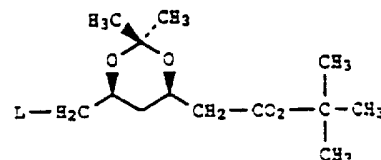
**(4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-kyanomethyl-
-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu
a meziproducty pro tento způsob**

(57) Anotace:

Způsob syntézy (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-kyano-
methyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu vzorce I,
při němž se aktivovaná sulfonylová skupina nebo
halogenidová skupina 1,3-dioxanového derivátu obe-
cného vzorce A, kde L představuje halogen nebo
skupinu Ar(SO₂)O-, kde Ar představuje fenylskupinu
substituovanou jedním nebo dvěma substituenty
zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen a
nitroskupinu vytěsňuje kyanidovou skupinou reakcí
sloučeniny A se sloučeninou obecného vzorce M-CN,
kde M představuje alkalický kov, stříbro nebo jedno-
mocnou měď, v rozpouštědle při teplotě od asi 0 do
asi 100 °C. Sloučeniny vzorce A jsou nové a předsta-
vují cenné meziproducty pro výrobu sloučeniny vzor-
ce I.



(I)



(A)

CZ 283 003 B6

Způsob syntézy (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu a meziprodukty pro tento způsob

5 Oblast techniky

Vynález se týká způsobu syntézy (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu a meziproduktů pro tuto syntézu.

10

Dosavadní stav techniky

(4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetát je klíčovým mezi-
 produktem při výrobě (2R-trans)-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-difenyl]-1-[2-(tetra-
 15 hydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-karboxamidu nebo soli hydroxy-
 kyseliny, vápenaté soli (2 : 1) [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorfenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-
 fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny, která odpovídá otevřenému
 laktonovému kruhu výše uvedené sloučeniny, která je popsána v US patentech č. 4 647 576
 a 4 681 893. Tato sloučenina je užitečná jako inhibitor enzymu 3-hydroxy-3-methylglutaryl-
 20 koenzym A reduktasy (HMG-CoA reduktasy) a je proto užitečná jako hypolipidemické
 a hypocholesterolemické činidlo.

(4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetát se pak samotný
 může připravit z (4R-cis)-1,1-dimethyl-6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu.

25

Syntetický postup pro přípravu (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-
 dioxan-4-acetátu je zveřejněn v dosud nevyřízené patentové přihlášce USA pořadového čísla
 303 733. Výše uvedený postup zahrnuje lineární syntetickou dráhu o deseti stupních, jejíž
 30 součástí je nízkoteplotní (-85 až -95 °C) reakce, která se provádí za přísně regulovaných
 podmínek. Touto reakcí je redukce hydroxyketonu natriumborhydridem a trialkylboranem. Touto
 reakcí se cílová sloučenina sice získá ve vysokém enantiomerickém nadbytku, provádí se však
 obtížně ve velkém měřítku a používá se při ní nákladných reakčních činidel, s nimiž je obtížná
 manipulace.

35 Vytěšňování sulfonátů a halogenidů kyanidy je dobře známá reakce. V komplexních systémech,
 zejména v systémech obsahujících 1,3-dioxanový kruh však reakce tohoto typu nebyly úspěšné.
 Tak například Sunay, U. a Fraser-Reid, B., Tetrahydron Letters, 27, str. 5 335 až 5 338 (1986)
 uvádějí, že vytěšňování v systému obsahujícím 1,3-dioxanový kruh nebylo možno provést.

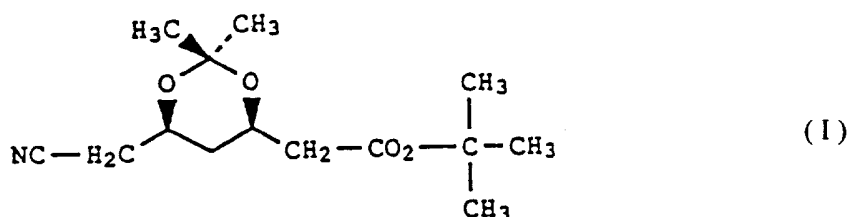
40

Podstata vynálezu

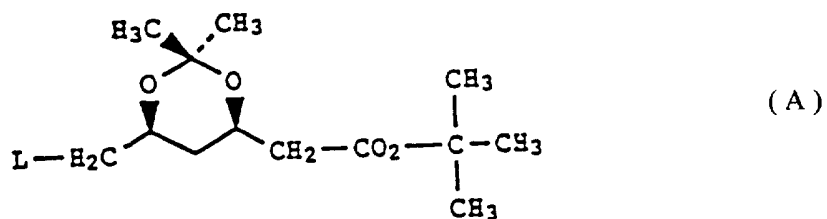
V souvislosti s vynálezem bylo tedy překvapivě a neočekávaně zjištěno, že nitril podle vynálezu,
 (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetát, je možno získat
 45 postupem, při němž se pomocí kyanidu kovu provádí vytěšňování aktivovaných sulfonátových
 skupin nebo halogenidových skupin v 1,3-dioxanových derivátech. Způsob podle vynálezu je
 ekonomický, poněvadž se vyhýbá použití nákladné nízkoteplotní reakce, která je
 charakteristickým znakem způsobu podle dosavadního stavu techniky a je možno ho snadno
 provádět ve velkém měřítku.

50

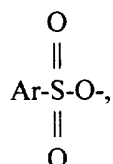
Podle prvního aspektu je tedy předmětem vynálezu způsob výroby (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-
 kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu vzorce I



vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce A



kde L představuje halogen nebo skupinu obecného vzorce

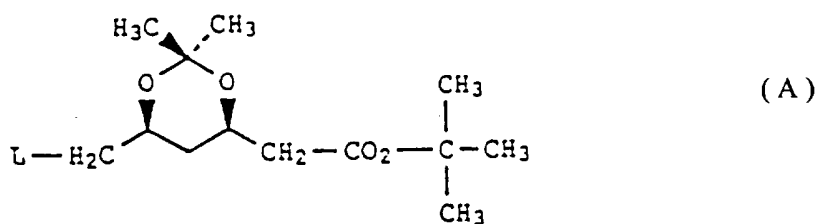


25 kde Ar představuje fenylskupinu substituovanou jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen a nitroskupinu, působí sloučeninou obecného vzorce VI

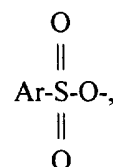


kde M představuje alkalický kov, stříbro nebo jednomocnou měď, v rozpouštědle, při teplotě od asi 0 do asi 100 °C.

Podle druhého aspektu jsou předmětem vynálezu nové meziprodukty obecného vzorce A



kde L představuje halogen nebo skupinu obecného vzorce



50 kde Ar představuje fenylskupinu substituovanou jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen a nitroskupinu.

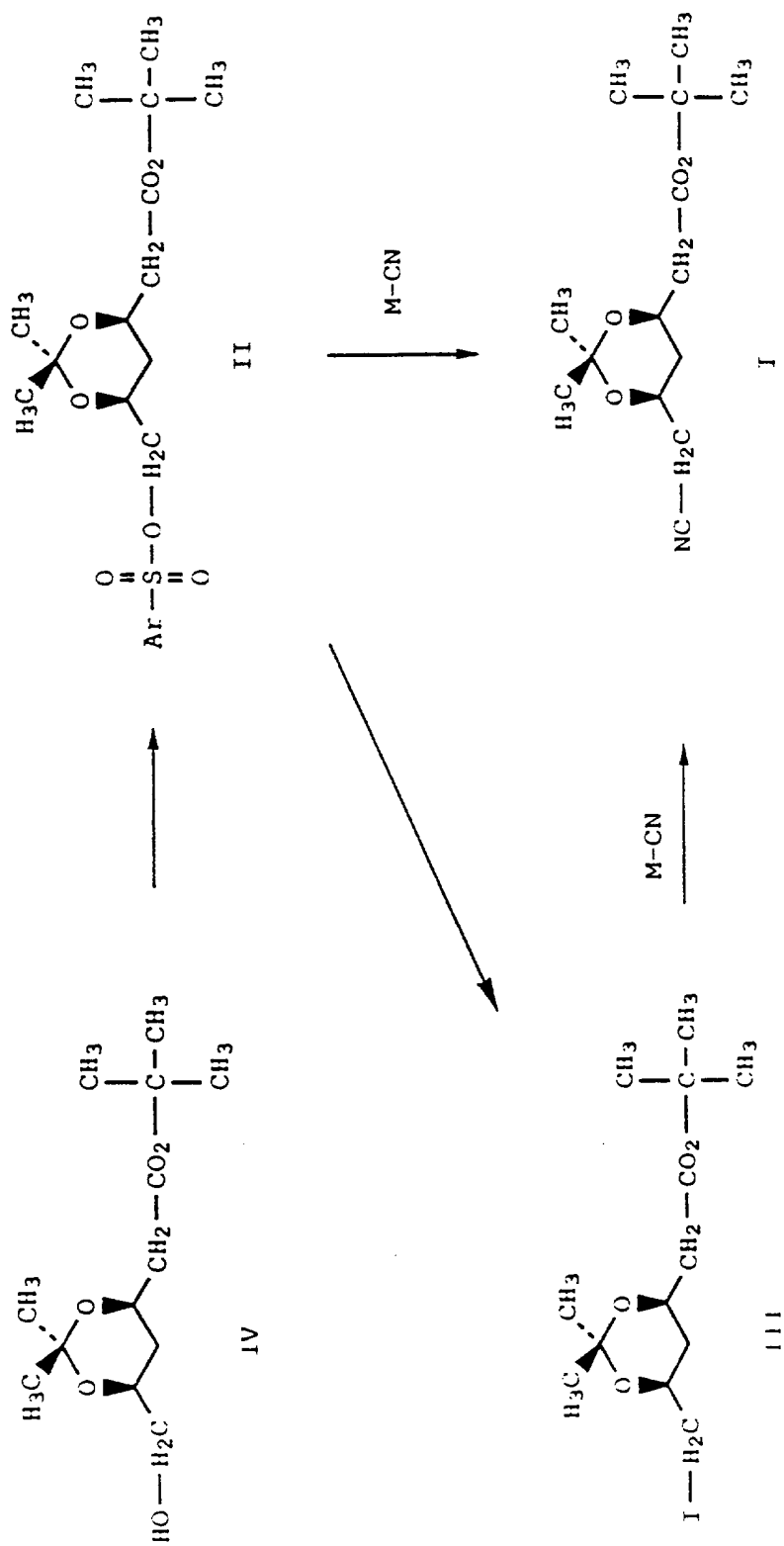
Tyto meziprodukty jsou užitečné při přípravě sloučeniny vzorce I.

Pod pojmem "halogen" se rozumí jod, brom, chlor a fluor.

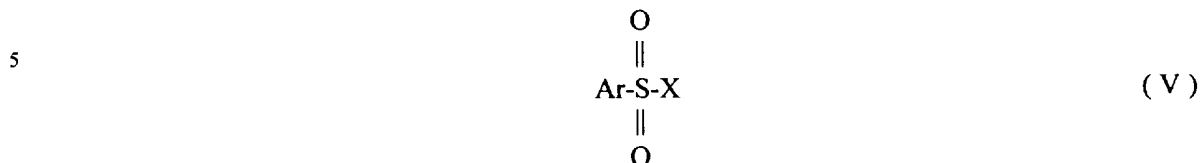
- 5 Pod pojmem "alkalický kov" se rozumí kov ze skupiny IA periodické tabulky, kterým je například lithium, sodík, draslík apod.

- 10 Způsob podle tohoto vynálezu představuje zlepšený, ekonomický a průmyslově proveditelný způsob výroby (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu. Je možno ho ilustrovat následujícím reakčním schématem, v němž sloučeniny obecného vzorce II a III představují dvě různá provedení sloučeniny obecného vzorce A.

Reakční schéma



Sloučenina obecného vzorce II, kde Ar představuje arylskupinu, se připravuje reakcí sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce V



kde X představuje halogen, jako například chlor, brom, jod, fluor apod. a Ar má výše uvedený význam, za přítomnosti báze, jako je například triethylamin, diisopropylethylamin, 4-dimethylaminopyridin apod. a rozpouštědla, jako je například pyridin, toluen, methylenchlorid apod., při teplotě od asi 0 °C do asi 40 °C, za vzniku sloučeniny obecného vzorce II. Reakce se přednostně provádí za přítomnosti triethylaminu v methylenchloridu při teplotě od asi 0 °C do asi 25 °C.

Sloučenina vzorce III se připravuje působením jodidu alkalického kovu, jako je například jodid sodný nebo jodid draselný apod., na sloučeninu obecného vzorce II, v rozpouštědle, jako je například aceton, 2-butanon apod., při teplotě od asi 0 °C do asi teploty zpětného toku použitého rozpouštědla, za vzniku sloučeniny vzorce III. Tato reakce se přednostně provádí za použití jodidu sodného ve 2-butanonu při teplotě asi 55 °C.

Sloučenina vzorce I se připravuje tak, že se na sloučeninu obecného vzorce II nebo na sloučeninu vzorce III působí sloučeninou obecného vzorce VI



kde M představuje alkalický kov, jako například lithium, sodík, draslík apod., stříbro nebo jednomocnou měď, popřípadě za přítomnosti kvaterní amoniové soli, jako je například tetrabutylamoniumbromid, tetrabutylamoniumjodid, benzyltriethylamoniumchlorid apod., v rozpouštědle, jako je například ethanol, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, dimethylpropylenmočovina, dimethylethylenmočovina, tetramethylmočovina, N-methylpyrrolidinon, tetrahydrofuran, toluen, methylenchlorid apod. nebo jejich směsi, jakož i v jakémkoliv z výše uvedených rozpouštědel, nemísitelných s vodou, v kombinaci s vodou, tj. za použití postupu s fázovým přenosem, za přítomnosti kvaterních amoniových solí, jako jsou soli popsané výše, při teplotě od asi 0 °C do asi teploty zpětného toku použitého rozpouštědla. Tato reakce, kterou se připravuje sloučenina vzorce I, se přednostně provádí v dimethylsulfoxidu při teplotě od asi 20 do asi 50 °C.

Sloučenina vzorce IV je popsána v Evropské patentové přihlášce č. 0 319 847. Sloučeniny obecného vzorce V a VI jsou buď známé, nebo je lze připravit způsoby, které jsou v tomto oboru o sobě známé.

V dosud nevyřízené patentové přihlášce USA č. 303 733 je popsáno použití (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(kyanomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu při přípravě (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu, kterého se dále používá pro přípravu (2R-trans)-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)-ethyl]-1H-pyrrol-3-karboxamidu nebo soli hydroxykyseliny, vápenaté soli (2 : 1) [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorfenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)-karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny, která odpovídá otevřenému laktonovému kruhu ve výše uvedené sloučenině, popsané v patentech USA č. 4 647 576 a 4 681 893, jako užitečné hypolipidemické a hypocholesterolemické činidlo.

Následující příklady ilustrativně ukazují způsob podle vynálezu, přípravu výchozích látek a použití (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu získaného způsobem podle vynálezu pro přípravu klíčového meziproduktu, (4R-cis)-1,1-dimethyl-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu, při syntéze (2R-trans)-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2-H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-karboxamidu nebo soli hydroxykyseliny, vápenaté soli (2 : 1) [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorfenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny, která odpovídá otevřenému laktonovému kruhu ve výše uvedené sloučenině, užitečné jako hypolipidemické a hypocholesterolemické činidlo.

10

Příklady provedení vynálezu

15 Příklad 1

(4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetát

Metoda A

20

Stupeň A: Příprava (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(4-brombenzen)sulfonyloxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu

K roztoku (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu (Evropská patentová přihláška č. 0319 847) (10 g, 38 mmol) v methylenchloridu (250 ml) obsahujícím triethylamin (10 ml, 72 mmol) se za míchání při teplotě 20 až 25 °C přidá 4-brombenzensulfonylchlorid (15 g, 57,5 mmol). V míchání při teplotě 20 až 25 °C se pokračuje po dobu 20 hodin, potom se roztok nalije do 250 ml vody a oddělí se vrstvy. Horní vodná vrstva se extrahuje 250 ml methylenchloridu a spojené organické vrstvy se promyjí 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, aby se zajistilo úplné odstranění 4-brombenzensulfonylchloridu a potom 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Vzniklý roztok se vysuší síranem hořečnatým a za vakua zkoncentruje. Získá se 26,3 g produktu ve formě světle oranžové pevné látky.

30

35 Stupeň B: Příprava (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu

K roztoku surového 4-brombenzensulfonátu (24,2 g, 36 mmol) v dimethylsulfoxidu (100 ml) se za míchání při teplotě 20 až 25 °C přidá kyanid sodný (4,0 g, 81 mmol). Směs se 42 hodin míchá při teplotě 20 až 25 °C, potom se přidají další 2 g (40,5 mmol) kyanidu sodného a v míchání při teplotě 20 až 25 °C se pokračuje 96 hodin. Směs se nalije do 200 ml vody a extrahuje 2 x 200 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a za vakua zkoncentrují. Získá se 11,3 g produktu, ve formě červenohnědého oleje, který ztuhne v průběhu stání. Sloupcovou chromatografií (flash) na silikagelu, za použití eluce směsí hexanu a ethylacetátu (4 : 1) se získá 9,5 g produktu ve formě světle žlutých jehliček o teplotě tání 67,2 až 69,7 °C.

45

Chromatografie v parní fázi (VPC): Tricetimetrová kapilární kolona DB-5, 40 až 280 °C, rychlost zahřívání 15 °C/min, doba 18,63 min, 98,35 % (plocha).

50

Nukleární magnetická resonance (¹H-NMR): δ 1,38 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,75 (1H, m), 2,39 (2H, dq), 2,51 (2H, d), 4,10-4,32 (2H, m).

Optická otáčivost: $[\alpha]_D = 1,33^\circ$ ($C=1$, CHCl_3).

Metoda B

Stupeň A: Příprava (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(4-chlorbenzen)sulfonyloxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu

K roztoku (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu (Evropská patentová přihláška č. 0319 847) (10 g, 38 mmol) v methylenchloridu (250 ml) s obsahem triethylaminu (10 ml, 72 mmol) se za míchání při 0 až 5 °C přidá 4-chlorbenzensulfonylchlorid (12,7 g, 60 mmol). V míchání se 2,5 hodiny pokračuje při 0 až 5 °C a vzniklý roztok se v průběhu 2 hodin pomalu zahřeje na 20 až 25 °C. Roztok se nalije do 200 ml vody a oddělí se vrstvy. Horní vodná vrstva se extrahuje 200 ml methylenchloridu a spojené organické vrstvy se promyjí 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, aby se zajistilo úplné odstranění 4-chlorbenzensulfonylchloridu a potom 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po vysušení roztoku síranem hořečnatým a zkoncentrování za vakua se získá 21,5 g produktu ve formě světle žluté pevné látky.

Stupeň B: Příprava (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu

K roztoku surového 4-chlorbenzensulfonátu (21,5 g, 38 mmol) v dimethylsulfoxidu (100 ml) se za míchání při teplotě 20 až 25 °C přidá kyanid sodný (4,0 g, 81 mmol). Směs se 40 hodin míchá při teplotě 20 až 25 °C, potom se přidají další 2 g (40,5 mmol) kyanidu sodného a v míchání při teplotě 20 až 25 °C se pokračuje 4,5 hodiny, načež následuje 24hodinové míchání při teplotě 48 až 52 °C. Směs se nalije do 200 ml vody a extrahuje 2 x 250 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a za vakua zkoncentrují. Získá se 11,7 g produktu, ve formě žlutooranžové pevné látky. Produkt má čistotu 90 % (podle VPC).

Metoda C

Stupeň A: Příprava (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(2,5-dichlorbenzen)sulfonyloxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu

K roztoku (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu (Evropská patentová přihláška č. 0319 847) (10 g, 38 mmol) v methylenchloridu (250 ml) s obsahem triethylaminu (10 ml, 72 mmol) se za míchání při 0 až 5 °C přidá 2,5-dichlorbenzensulfonylchlorid (14,7 g, 57,5 mmol). V míchání se 3,5 hodiny pokračuje při 0 až 5 °C a vzniklý roztok se nalije do 200 ml vody a oddělí se vrstvy. Horní vodná vrstva se extrahuje 200 ml methylenchloridu a spojené organické vrstvy se promyjí 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, aby se zajistilo úplné odstranění 2,5-dichlorbenzensulfonylchloridu a potom 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po vysušení roztoku síranem hořečnatým a zkoncentrování za vakua se získá 24,6 g produktu ve formě žlutooranžového oleje.

Stupeň B: Příprava (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu

K roztoku surového 2,5-dichlorbenzensulfonátu (24,6 g, 38 mmol) v dimethylsulfoxidu (100 ml) se za míchání při teplotě 20 až 25 °C přidá kyanid sodný (4,0 g, 81 mmol). Směs se 44 hodin míchá při teplotě 20 až 25 °C, potom se přidá další 1 g (20 mmol) kyanidu sodného a v míchání při teplotě 20 až 25 °C se pokračuje 24 hodin. Směs se nalije do 200 ml vody a extrahuje 2 x 250 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým)

a za vakua zkoncentrují. Získá se 10,7 g produktu, ve formě hnědého oleje, který v průběhu stání ztuhne. Produkt má čistotu 85 % (podle VPC).

Metoda D

5

Stupeň A: Příprava (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(2-nitrobenzen)sulfonyloxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu

10 K roztoku (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu (Evropská patentová přihláška č. 0319 847) (10 g, 38 mmol) v methylenchloridu (250 ml) s obsahem triethylaminu (7 ml, 50 mmol) se za míchání při 20 až 25 °C přidá 2-nitrobenzensulfonylchlorid (9,8 g, 43 mmol). V míchání se 24 hodin pokračuje při 20 až 25 °C a potom se přidá další dávka 2-nitrobenzensulfonylchloridu (2,0 g, 9 mmol) a roztok se další
15 4 hodiny míchá. Vzniklý roztok se nalije do 200 ml vody a oddělí se vrstvy. Horní vodná vrstva se extrahuje 250 ml methylenchloridu a spojené organické vrstvy se promyjí 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, aby se zajistilo úplné odstranění 2-nitrobenzensulfonylchloridu a potom 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po vysušení roztoku síranem hořečnatým a zkoncentrování za vakua se získá 20,8 g produktu ve formě zeleného oleje.

20 Stupeň B: Příprava (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu

K roztoku surového 2-nitrobenzensulfonátu (19 g, 35,8 mmol) v dimethylsulfoxidu (100 ml) se za míchání při teplotě 20 až 25 °C přidá kyanid sodný (4,0 g, 81 mmol). Směs se 17 hodin míchá při teplotě 20 až 25 °C, nalije do 200 ml vody a extrahuje 2 x 200 ml ethylacetátu. Spojené
25 extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a za vakua zkoncentrují. Získá se 10,8 g produktu, ve formě červenohnědého oleje. Sloupcovou chromatografií (flash) na silikagelu za použití eluce směsí hexanu a ethylacetátu (4 : 1) se získá 8,1 g produktu, ve formě žlutého oleje, který během stání ztuhne. Produkt má čistotu 97,4 % (podle VPC).

30

Metoda E

Stupeň A: Příprava (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(4-nitrobenzen)sulfonyloxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu

35

K roztoku (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu (Evropská patentová přihláška 0319 847) (10 g, 38 mmol) v methylenchloridu (250 ml) s obsahem triethylaminu (7 ml, 50 mmol) se za míchání při 20 až 25 °C přidá 4-nitrobenzensulfonylchlorid (10,5 g, 43 mmol). V míchání se 22 hodin pokračuje při 20 až 25 °C
40 a potom se roztok nalije do 200 ml vody a oddělí se vrstvy. Horní vodná vrstva se extrahuje 250 ml methylenchloridu a spojené organické vrstvy se promyjí 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, aby se zajistilo úplné odstranění 4-nitrobenzensulfonylchloridu a potom 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po vysušení roztoku síranem hořečnatým a zkoncentrování za vakua se získá 18,7 g produktu ve formě hnědého oleje, který ihned ztuhne.

45

Stupeň B: Příprava (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu

K roztoku surového 4-nitrobenzensulfonátu (12,7 g, 28,5 mmol) v dimethylsulfoxidu (100 ml) se za míchání při teplotě 40 až 45 °C přidá kyanid sodný (4,0 g, 81 mmol). Směs se 1 hodinu míchá
50 při teplotě 40 až 45 °C, nalije do 200 ml vody a extrahuje 2 x 200 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a za vakua zkoncentrují. Získá se 8 g produktu, ve formě červenohnědého oleje. Sloupcovou chromatografií (flash) na silikagelu za použití eluce směsí hexanu a ethylacetátu (4 : 1) se získá 2,8 g produktu, ve formě žlutého oleje,

který během stání ztuhne. Produkt má čistotu 98,0 % (podle VPC).

Metoda F

- 5 Stupeň A: Příprava (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(4-chlorbenzen)sulfonyloxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu

K roztoku (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu (Evropská patentová přihláška 0319 847) (10 g, 38 mmol) v methylenchloridu (250 ml) s obsahem triethylaminu (10 ml, 72 mmol) se za míchání při 0 až 5 °C přidá 4-chlorbenzensulfonylchlorid (12,7 g, 60 mmol). V míchání se 2,5 hodiny pokračuje při 0 až 5 °C a potom se roztok v průběhu dvou hodin pomalu zahřeje na 20 až 25 °C. Roztok se nalije do 200 ml vody a oddělí se vrstvy. Horní vodná vrstva se extrahuje 200 ml methylenchloridu a spojené organické vrstvy se promyjí 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, aby se zajistilo úplné odstranění 4-chlorbenzensulfonylchloridu a potom 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po vysušení roztoku síranem hořečnatým a zkoncentrování za vakua se získá 21,5 g produktu ve formě světležluté pevné látky.

- 20 Stupeň B: Příprava (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-jodmethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu

K suspenzi (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(4-chlorbenzen)sulfonyloxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu (21,5 g, 38 mmol) ve 2-butanonu (100 ml) s obsahem uhličitanu draselného (10 g, 77 mmol) se za míchání při 55 až 60 °C přidá jodid sodný (11,4 g, 77 mmol). V míchání se pokračuje 30 minut při 55 °C. Potom se směs zahřívá k mírnému zpětnému toku po dobu 18 hodin, pevná látka se odfiltruje a filtrát se zkoncentruje. Získá se 14 g produktu ve formě oleje.

Stupeň C: Příprava (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu

30 K roztoku surového jodidu (14 g, 38 mmol) v dimethylsulfoxidu (150 ml) se za míchání při teplotě 20 až 25 °C přidá kyanid sodný (3,8 g, 77 mmol). Směs se 5 dnů míchá při 20 až 25 °C, nalije se do 300 ml vody a extrahuje 2 x 250 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a za vakua zkoncentrují. Získá se 10 g produktu ve formě světle žlutého oleje, který v průběhu stání ztuhne. Čistota produktu je 82,4 % (podle VPC).

Příklad 2

- 40 (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetát

Na roztok (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu (příklad 1) (5,63 g, 0,048 mol) ve 100 ml methanolu, nasyceného plynným amoniakem, se působí 0,5 g Raneyova niklu č. 30 a plynným vodíkem ve třepacím autoklávu za tlaku 343,5 kPa a při teplotě 40 °C. Po 16 hodinách ukazuje chromatografie na tenké vrstvě, že již není přítomen žádný výchozí nitril. Suspenze se ochladí, přefiltruje přes pomocný filtrační prostředek a zkoncentruje na olej. Surový olej se přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : methanol : hydroxid amonný (30 : 20 : 1), jako elučního činidla. Získá se 4,93 g (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu (98,2 % plochy) ve formě čirého oleje.

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) 1,0 až 1,2 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,31 (s, 12H), 1,35 až 1,45 (m, 3H), 2,15 (dd, 1H, J = 15,1 Hz, J = 6,2 Hz), 2,29 (dd, 1H, J = 15,1 Hz, J = 7,0 Hz), 2,66 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,82 (m, 1H), 4,12 (m, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ 19,60, 27,96, 30,00, 36,50, 38,25, 39,79, 42,61, 66,08, 67,18, 80,21, 98,35, 169,82.

5 GC/MS m/e 202, 200, 173, 158, 142, 140, 114, 113, 100, 99, 97, 72, 57.

FTIR (ν substanci) 951,6, 1 159,9; 1 201,1; 1 260,3; 1 314,3; 1 368,3; 1 381,2; 1 731,0; 2 870,3; 2 939,8; 2 980,9; 3 382,2 cm^{-1} .

10

Příklad 3

($\pm$) 4-fluor- α -[2-methyl-1-oxopropyl]-gamma-oxo-N- β -difenylbenzenbutanamidová směs [R-(R*,R*)], [R-(R*,S*)], [S-(R*,R*)] a [S-(R*,S*)] isomerů

15

Stupeň A: Příprava 4-methyl-3-oxo-N-fenyl-2-(fenylmethylen)pentanamidu

K suspenzi 100 kg 4-methyl-3-oxo-N-fenylpentanamidu (příklad A) v 660 kg hexanové směsi se za míchání pod dusíkem přidá 8 kg β -alaninu, 47 kg benzaldehydu a 13 kg ledové kyseliny octové. Výsledná suspenze se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 20 hodin, přičemž se odstraňuje voda. Přidá se dalších 396 kg hexanové směsi a 3 kg ledové kyseliny octové a v refluxování s odstraňováním vody se pokračuje po dobu 1 hodiny. Reakční směs se ochladí na 20 až 25 °C a produkt se odfiltruje. Produkt se přečistí suspendováním v hexanové směsi při 50 až 60 °C, přičemž suspenze se ochladí a přefiltruje. Odfiltrovaný produkt se 2x suspenduje ve vodě při 20 až 25 °C, odfiltruje a za vakua vysuší. Získá se 110 kg 4-methyl-3-oxo-N-fenyl-2-(fenylmethylen)pentanamidu o teplotě tání 143,7 až 154,4 °C.

30

Chromatografie v parní fázi (VPC): Třicetimetrová kapilární kolona DB-5, teplota 50 až 270 °C, rychlost zahřívání 15 °C/min, doba 19,33 min, 99,7 % (plocha).

Plynová chromatografie/hmotnostní spektrometrie (GC/MC): M/Z 293 $[\text{M}]^+$.

Nukleární magnetická resonance (^1H -NMR): (CDCl_3) δ 1,16 (6H, d), 3,30 (1H, quin.), 7,09 (1H, m), 7,28 (5H, m), 7,49 (5H, m), 8,01 (1H, brs).

35

Stupeň B: Příprava ($\pm$) 4-fluor- α -[2-methyl-1-oxopropyl]gamma-oxo-N- β -difenylbenzenbutanamidové směsi [R-(R*,R*)], [R-(R*,S*)], [S-(R*,R*)] a [S-(R*,S*)] isomerů

Roztok 17,5 kg 3-ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazoliumbromidu v 300 l bezvodého ethanolu se zkoncentruje oddestilováním 275 l ethanolu. Ke vzniklému roztoku se přidá pod argonovou atmosférou 100 kg (340 mol) 4-methyl-3-oxo-N-fenyl-2-(fenylmethylen)pentanamidu, 47,5 l (340 mol) triethylaminu a 40 l (375 mol) 4-fluorbenzaldehydu. Výsledný roztok se 23 hodin míchá a zahřívá na 75 až 80 °C. Produkt se začne tvořit jako pevná látka přibližně po 1,5 hodiny, ale pro úplnou konverzi je zapotřebí přibližně 24 hodin. Suspenze se rozpustí v 600 l isopropylalkoholu při 80 °C. Výsledný roztok se pomalu ochladí a filtrací se izoluje ($\pm$) 4-fluor- α -[2-methyl-1-oxopropyl]-gamma-oxo-N- β -difenylbenzenbutanamidové směsi [R-(R*,R*)], [R-(R*,S*)], [S-(R*,R*)] a [S-(R*,S*)] isomerů. Sraženina se promyje isopropylalkoholem a za vakua vysuší. Získá se 99 kg ($\pm$) 4-fluor- α -[2-methyl-1-oxopropyl]-gamma-oxo-N- β -difenylbenzenbutanamidové směsi [R-(R*,R*)], [R-(R*,S*)], [S-(R*,R*)] a [S-(R*,S*)] isomerů o teplotě tání 206 až 207,6 °C.

50

(^1H -NMR): (CDCl_3) δ 1,03 (3H, d), 1,22 (3H, d), 2,98 (1H, quin.), 4,91 (1H, d, J = 11 Hz), 5,51 (1H, d, J = 11 Hz), 6,9 až 7,43 (12H, m), 8,17 (2H, dd), 9,41 (1H, brs.)

Vysokotlaká kapalinová chromatografie (HPLC): eluční činidlo - acetonitril : tetrahydrofuran : voda (40 : 25 : 55), Econosil C₁₈⁵/_u 25 cm, 1,0 ml/min, 254 nm, 16,77 min, 99,2 % (plocha).

5

Příklad 4

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

10

Metoda A

Stupeň A: Příprava (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-[2-[2(4-fluorfenyl)-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu

15

Roztok (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu, (příklad 2), 1,36 g (4,97 mmol) a (±) 4-fluor-α-[2-methyl-1-oxopropyl]-gamma-oxo-N-β-difenylbenzenbutanamidové směsi [R-(R*,R*)], [R-(R*,S*)] [S-(R*,R*)] a [S-(R*,S*)] isomerů, (příklad 3) 1,60 g (3,83 mmol) v 50 ml směsi heptan : toluen (9 : 1) se 24 hodin vaří pod zpětným chladičem. Roztok se mírně ochladí a přidá se 15 ml 2-propanolu. Směs se nechá zchladnout na 25 °C a přefiltruje se. Získá se 1,86 g (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-[2-[2-(4-fluorfenyl)-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu ve formě žluté pevné látky.

25

¹H-NMR: (CDCl₃, 200 MHz) δ 1 až 1,7 (m, 5H), 1,30 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,53 (d, 6H, J = 7,1 Hz), 2,23 (dd, 1H, J = 15,3 Hz, J = 6,3 Hz), 2,39 (dd, 1H, J = 15,3 Hz, J = 6,3 Hz), 3,5 až 3,9 (m, 3H), 4,0 až 4,2 (m, 2H), 6,8 až 7,3 (m, 14H).

30

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 19,69, 21,60, 21,74, 26,12, 27,04, 28,12, 29,95, 36,05, 38,10, 40,89, 42,54, 65,92, 66,46, 80,59, 98,61, 115,00, 115,34, 115,42, 119,52, 121,78, 123,36, 126,44, 128,21, 128,31, 128,52, 128,75, 130,43, 133,01, 133,17, 134,69, 138,38, 141,47, 159,72, 164,64, 169,96.

35

Stupeň B: Příprava (2R-trans)-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-difenyl-1-[2-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-karboxamidu

40

(4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-[2-[2-(4-fluorfenyl)-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetát, (4,37 g 6,68 mmol) se rozpustí ve 200 ml tetrahydrofuranu a přidá se 15 ml 10 % roztoku kyseliny chlorovodíkové, načež se vzniklý roztok 15 hodin míchá. K tomuto roztoku se přidá hydroxid sodný (3,6 g) a směs se 30 hodin míchá. Reakce se zastaví přidávkou 150 ml vody, přidá se 90 ml hexanu a oddělí se vrstvy. Vodná vrstva se okyslí zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, míchá se po dobu 3 hodin a extrahuje se 150 ml ethylacetátu. K ethylacetátovému roztoku se přidá kapka koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vzniklý roztok se nechá 18 hodin stát. Potom se tento roztok za vakua zkoncentruje a koncentrát se znovu rozpustí v 50 ml ethylacetátu. K roztoku se přidá 1 kapka koncentrované kyseliny chlorovodíkové a potom se tento roztok 2 hodiny míchá a za vakua zkoncentruje. Zbytek se rozpustí ve 3,0 ml toluenu. (2R-trans)-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-difenyl-1-[2-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-karboxamid (3,01 g) se izoluje ve dvou frakcích.

50

Metoda B

Roztok (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu (příklad 2), (2,56 g 9,36 mmol) a (±) 4-fluor-α-[2-methyl-1-oxopropyl]-gamma-oxo-N-β-difenylbenzenbutanamidové směsi [R-(R*,R*)], [R-(R*,S*)] [S-(R*,R*)] a [S-(R*,S*)] isomerů (příklad 3) (3,00 g 7,20 mmol), v 60 ml směsi heptan : toluen (9 : 1) se zahřívá pod refluxem 24 hodin. Vzniklý roztok se ochladí a nalije do 300 ml tetrahydrofuranu a 150 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Oddělí se vrstvy a organická vrstva se přidá k 15 ml 10 % roztoku kyseliny chlorovodíkové, načež se výsledný roztok 15 hodin míchá. K tomuto roztoku se přidá hydroxid sodný (3,6 g) a směs se 30 hodin míchá. Reakce se zastaví přidáním 150 ml vody, přidá se 90 ml hexanu a oddělí se vrstvy. Vodná vrstva se okyselí zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, míchá po dobu 3 hodin a extrahuje 150 ml ethylacetátu. Ke vzniklému ethylacetátovému roztoku se přidá 1 kapka koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vzniklý roztok se nechá 18 hodin stát. Potom se roztok za vakua zkoncentruje, koncentrát se znovu rozpustí v 50 ml ethylacetátu a ke vzniklému roztoku se přidá 1 kapka koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Získaný roztok se 2 hodiny míchá, za vakua zkoncentruje a zbytek se rozpustí ve 3,0 ml toluenu. Izoluje se (2R-trans)-5-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl-1H-pyrrol-3-karboxamidu (2,92 g) ve dvou frakcích.

Příprava výchozích látek

Příklad A

Příprava 4-methyl-3-oxo-N-fenylpentamidu

Do tříhrdlé 12-litrové baňky s kulatým dnem, vybavené mechanickým míchadlem, teploměrem a sestavou pro destilaci, se předloží 2,6 l toluenu, 1,73 kg (12 mol) methyl-4-methyl-3-oxopentanoátu a 72 g (1,18 mol) ethylendiaminu. Směs se zahřeje na 80 °C a přidá se k ní 0,49 kg anilinu. Potom se směs přivede k varu pod zpětným chladičem a zahájí se destilace. Po 40 minutách se přidá dalších 0,245 kg anilinu a potom ve 40-minutových intervalech ještě další dvě dávky anilinu (0,245 a 0,25 kg). V destilaci se pokračuje dalších 1 až 5 hodin tak dlouho, dokud se neoddělí celkem 985 ml rozpouštědla. Vzniklý roztok se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a vakuovou destilací se oddělí dalších 550 ml rozpouštědla (za tlaku přibližně 11,33 kPa). Směs se ochladí, přidají se 2 l vody a přitom se vyloučí olej. Směs se zahřeje na 40 °C a přidá se dalších 1,0 l vody. Vakuovou destilací (za tlaku 2,7 kPa) se oddělí 700 ml směsi toluenu a vody. Přidají se 2 l vody a směs se nechá 10 dnů stát. Produkt se odfiltruje a promyje třemi dávkami hexanu. Vakuovým vysušením se získá 1,7 kg 4-methyl-3-oxo-N-fenylpentanamidu, ve formě hydrátu o teplotě tání 46,5 až 58,8 °C

HPLC: 98,8 %, retenční doba 3,56 min, směs acetonitril/voda (65 : 35), vztaženo na sušinu.

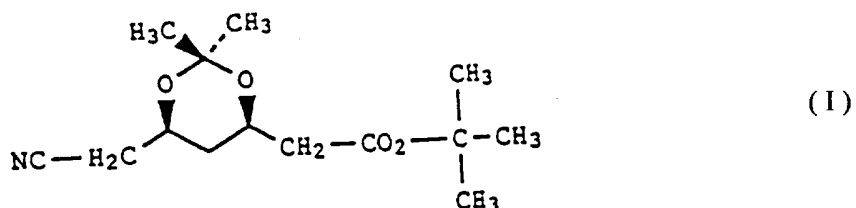
VPC: 87,6 %, retenční doba 12,43 min, také 10,8 % anilinu (rozklad).

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Způsob syntézy (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetátu vzorce I

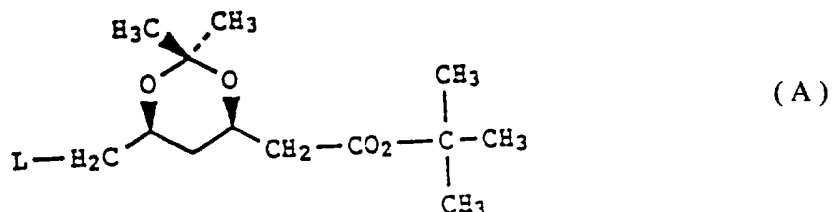
10



15

vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce A

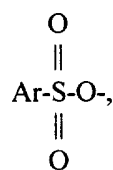
20



25

kde L představuje halogen nebo skupinu obecného vzorce

30



kde Ar představuje fenylskupinu substituovanou jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen a nitroskupinu, působí sloučeninou obecného vzorce VI

35

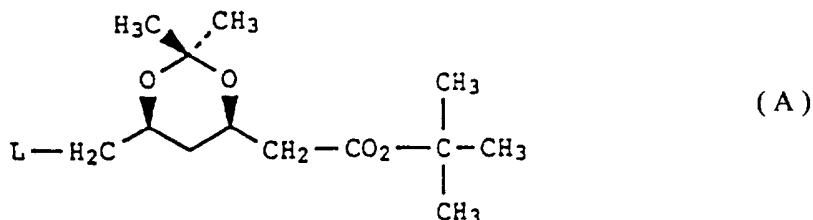


kde M představuje alkalický kov, stříbro nebo jednomocnou měď, v rozpouštědle, při teplotě od 0 do 100 °C.

40

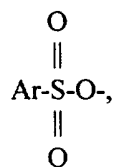
2. Meziprodukty pro způsob podle nároku 1 obecného vzorce A

45



50

kde L představuje halogen nebo skupinu obecného vzorce



5

kde Ar představuje fenylskupinu substituovanou jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen a nitroskupinu.

10

3. Meziprodukty podle nároku 2, spadající do souboru zahrnujícího

(4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(4-brombenzen)sulfonyloxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetát;

(4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(4-chlorbenzen)sulfonyloxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetát;

15

(4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(2,5-dichlorbenzen)sulfonyloxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetát;

(4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(2-nitrobenzen)sulfonyloxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetát;

20

(4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-(4-nitrobenzen)sulfonyloxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetát; a

(4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-jodmethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-acetát.

25

Konec dokumentu
