

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

293 277

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1999-4774
(22) Přihlášeno: 29.06.1998
(30) Právo přednosti: 30.06.1997 IT 1997MI/001544
(40) Zveřejněno: 12.07.2000
(Věstník č: 07/2000)
(47) Uděleno: 23.01.04
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 17.03.2004
(Věstník č: 3/2004)
(86) PCT číslo: PCT/EP1998/003969
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 1999/001459

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. :
C 07 F 3/02
C 07 D 257/04
C 07 D 471/04

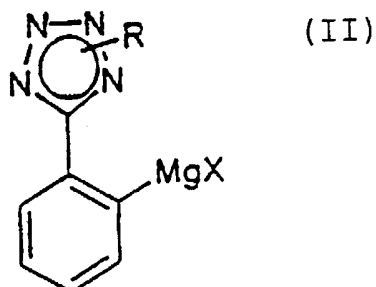
(73) Majitel patentu:
ZAMBON GROUP S. P. A., Vicenza, IT

(72) Původce:
Villa Marco, Milano, IT
Allegrini Pietro, Lonigo, IT
Arrighi Katiuscia, Cabiato, IT
Paicocchi Maurizio, Milano, IT

(74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:
Způsob přímé ortho-metalace

(57) Anotace:
Způsob přímé ortho-metalace pro přípravu fenyltetrazolů vzorce (II), vyznačený tím, že výchozí sloučenina reaguje s Grignardovým činidlem $R_1\text{-MgX}$ v přítomnosti katalytického množství sekundárního aminu vzorce $R_2\text{-NH-R}_3$. Sloučeniny II jsou meziprodukty pro výrobu antagonistů angiotenzinu II, například tasosartanu.



CZ 293277 B6

Způsob přímé ortho-metalace

Oblast techniky

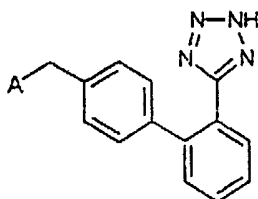
Předkládaný vynález se týká způsobu použitelného pro syntézu 2-substituovaných-1-(tetrazol-5-yl)benzenů a konkrétněji se týká způsobu přímé ortho-metalace (tetrazol-5-yl)benzenů, vhodné pro přípravu 2-substituovaných-1-(tetrazol-5-yl)benzenů, dobře známých meziproduktů syntézy antagonistů angiotenzinu II.

Dosavadní stav techniky

Antagonisté angiotenzinu II představují novou třídu léčiv, jejichž „rodičovská“ sloučenina losartan (INN) byla nedávno uvedena na farmaceutický trh jako léčivo, vhodné pro léčbu vysokého tlaku, úzkosti, zeleného očního zákalu, srdeční mrtvice.

Většina sloučenin, patřících do třídy antagonistů angiotenzinu II, má běžnou bifenyltetrazolylovou částici.

Sloučeniny jako již jmenovaný losartan, candesartan, irbesartan, tasosartan a valsartan, aby byly vyjmenovány nejznámější sloučeniny této třídy léčiv, jsou všechny představovány následujícím obecným vzorcem



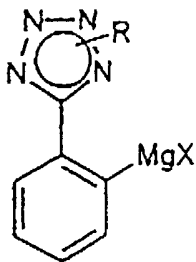
(I),

kde A je volitelně substituovaný heterocyklus obsahující dusík nebo otevřený amidový zbytek.

Zbytek A má zejména následující významy pro různé, dříve identifikované antagonisty angiotenzinu II:

losartan-	A = 2-butyl-4-chlor-5-hydroxymethylimidazol-1-yl,
candesartan-	A = 2-ethoxy-7-karboxy-1H-benzimidazol-1-yl,
irbesartan-	A = 2-butyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on-3-yl,
tasosartan	A = 2,4-dimethyl-5,8-dihydro-6H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on-8-yl,
valsartan-	A = (A)-N-(1-karboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoylamino.

Je zřejmé, že jeden z klíčových meziproduktů, vhodných pro syntézu sloučenin vzorce I, je představován fenylnitrazolovými deriváty substituovanými v poloze 2, majícími vzorec



(II)

kde R je vodíkový atom, chránicí skupina nebo soli tvořící skupina a X je halogenový atom, zvolený z chloru, bromu a jodu.

Meziprodukty vzorce II se používají u křížové vazebných reakcí s vhodně substituovaným fenyllovým derivátem k získání bifenylové části sloučenin vzorce I.

Pokud je autorům vynálezu známo, mezi všemi v literatuře uváděnými způsoby přípravy sloučenin vzorce II je popsán jen jeden postup, který zahrnuje přímou metalaci, tedy výměnnou reakci mezi vodíkovým atomem a kovem.

Přesněji je tento způsob popsán v patentu US 5 039 814 (Merck and Co. Inc) a konkrétně zahrnuje ortho-lithiací fenyltetrazolu a následnou transmethylační reakci.

Nevýhodou tohoto postupu je nutnost použití organolithné sloučeniny, což vyžaduje zvláště bezpečné postupy pro využití ve větším měřítku vzhledem k jejich vysoké hořlavosti a reaktivnosti.

Nejobvyklejší alternativou přímé metalace fenyltetrazolů je metalace odpovídajícího 2-halo-substituovaného derivátu, tj. výměnná reakce mezi halogenovým atomem a kovem, jak je popsáno například v evropských patentových přihláškách EP 550 313 (Synthelabo) a EP 539 086 (American Home Products Corp.).

Fenyltetrazoly vzorce II by bylo výhodné připravovat přímou metalací a vyhnout se použití sloučenin, vyžadujících zvláštní bezpečnostní postupy, jako jsou organolithné sloučeniny.

Některé postupy přímé metalace aktivovaných organických sloučenin, nezahrnující lithné deriváty, jsou z literatury dobře známy.

Von Adrian Marxer se spolupracovníky popisuje v časopisu Helvetica Chimica Acta 57 (7), 1988–2000, 1974, použití ethylhořečnatého bromidu pro přímou metalaci fenylpyrazolů s velmi dobrými výsledky.

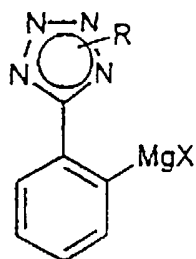
Philip P. Eaton se spolupracovníky popisuje v J. Am. Chem. Soc. 111 (20), 8016–8018, 1989, přímou ortho-metalaci kubanů a aromatických substrátů použitím nadbytku Hauserovy báze, tj. sloučeniny o vzorci R_2NMgBr .

Ovšem pokus autorů vynálezu o provedení přímé ortho-metalace fenyltetrazolu k získání sloučeniny vzorce II podle postupů popsáných v literatuře byl velkým zklamáním. Konkrétně za použití ethylhořečnatého bromidu nebyl ortho-metalovaný produkt vytvořen, zatímco za použití velkého přebytku Hauserovy báze byla konverze tak malá, že postup nebyl proveditelný.

Nyní autoři zjistili, že sloučeniny vzorce II lze připravovat přímou ortho-metalací odpovídajícího fenyltetrazolu bez použití organolithných sloučenin.

Podstata vynálezu

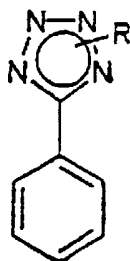
Předmětem předkládaného vynálezu je tedy způsob přímé ortho-metalace pro přípravu sloučenin vzorce II



(II) ,

kde R je vodíkový atom, chránicí skupina nebo soli tvořící skupina a X je halogenový atom, zvolený z chloru, bromu a jodu;

5 který zahrnuje reakci sloučeniny vzorce III



(III) ,

kde R má výše popsané významy;

s Grignardovým činidlem vzorce IV

10



kde X má výše popsané významy a R_1 je přímá nebo rozvětvená C_1-C_6 alkylová skupina nebo benzylová skupina;

15

v přítomnosti katalytického množství sekundárního aminu vzorce V



20 kde R_2 a R_3 , totožné nebo odlišné, jsou rozvětvené či cyklické C_3-C_6 alkylové skupiny nebo trialkylsilylové skupiny mající 1 až 3 uhlíkové atomy v alkylovém řetězci, nebo R_2 a R_3 tvoří společně s NH skupinou volitelně substituovaný cyklický amin.

25 Způsob, který je předmětem předkládaného vynálezu, se hodí k přípravě meziproductů pro syntézu antagonistů angiotenzinu II.

30 Chránicí skupiny tetrazolové částice jsou ty, které se běžně používají při syntéze antagonistů angiotenzinu II a sestávají zejména z přímých nebo rozvětvených C_1-C_6 alkylových skupin, volitelně mono- nebo polysubstituovaných aryllovými skupinami, jako je fenyl nebo pyridyl nebo arylalkoxylovými skupinami, a C_1-C_3 alkoxylových skupin či alkylthioskupin.

Upřednostňovanou chránicí skupinou je ve způsobu, který je předmětem předkládaného vynálezu, terciární butyl.

35 Jako soli tvořící skupiny jsou s výhodou používány sodné a draselné ionty.

Alkylhořečnaté halidy o vzorci IV jsou dobře známými sloučeninami.

Obecně se připravují z odpovídajících alkylhalidů působením hořčíku.

5 S výhodou se používá ethylhořečnatý halid připravovaný *in situ* (místně), lépe pak ethylhořečnatý bromid.

Množství Grignardova činidla vzorce IV je obecně alespoň stechiometrické a lépe ve slabém nadbytku vzhledem k fenyltetrazolu vzorce II, ovšem úspěšně se používá množství dokonce nižší než stechiometrické.

10 Molární poměr sloučeniny IV a sloučeniny III je tedy obecně mezi 1:1 a 1,5:1, lépe pak mezi 1,05:1 a 1,3:1.

Sekundární amin vzorce V má obvykle velmi rozměrné substituenty navázané na NH skupinu.

15 Aminy vzorce V jsou s výhodou ty, jejichž R_2 a R_3 jsou rozvětvené nebo cyklické C_3 – C_6 alkylové skupiny, anebo R_2 a R_3 tvoří dohromady se skupinou NH volitelně substituovaný cyklický amin.

20 Specifické příklady aminů, majících rozvětvené nebo cyklické C_3 – C_6 alkylové skupiny jako substituenty R_2 a R_3 , jsou diizopropylamin, di-*terc*-butylamin, di-*sek*-butylamin, *terc*-butylizopropylamin, di-cyklopentylamin a di-cyklohexylamin.

25 Upřednostňované příklady aminů vzorce V, kde R_2 a R_3 tvoří spolu se skupinou NH volitelně substituovaný cyklický amin, zahrnují pyrrolidiny, piperidiny a morfoliny, které jsou tetra-substituované ve dvou sousedních polohách vzhledem k dusíku, jako 2,2,6,6-tetramethylpiperidin a 2,2,5,5-tetramethylpyrrolidin.

Zejména piperidinové deriváty mohou být naopak dále substituovány v poloze 4 alkylovými a alkoxylovými skupinami nebo oxoskupinou, chráněnou jako acetal.

30 Zvláště upřednostňovanými aminy vzorce V jsou 2,2,6,6-tetramethylpiperidin a diizopropylamin.

Aminy vzorce V se vzhledem ke Grignardovu činidlu vzorce IV používají v katalytických množstvích, tj. v molárním množství menším než je stechiometrické množství.

35 Obecně leží molární poměr sloučeniny vzorce V a sloučeniny vzorce IV mezi 0,01:1 a 0,5:1 a mnohem výhodněji mezi 0,05:1 a 0,2:1.

40 Přímá ortho-metalace, předmět předkládaného vynálezu, se provádí ve vhodném rozpouštědle, obvykle v etherech a jejich směsích s alifatickými nebo aromatickými uhlovodíky. S výhodou se jako rozpouštědla používá tetrahydrofuran, volitelně ve směsi s toluenem.

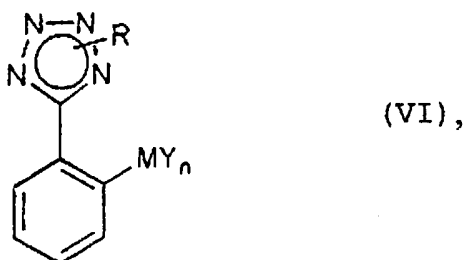
Teplota není kritickým parametrem a obecně se pohybuje mezi laboratorní teplotou a teplotou varu pod zpětným chladičem (refluxu).

45 Způsob podle vynálezu se s výhodou provádí při teplotě varu pod zpětným chladičem (refluxu).

Volitelně může být reakce přímé metalace prováděna také přidáním katalytického množství kovových solí, s ligandy nebo bez nich.

50 Sloučeniny vzorce II, připravované způsobem, který je předmětem vynálezu, mohou být přímo použity v křížové vazebné reakci pro přípravu bifenylnitrozolových částí sloučenin vzorce I podle dříve popsaného postupu.

Alternativně mohou podstoupit transmethylační reakci podle známých postupů k zisku sloučenin vzorce



5 kde R má dříve popsané významy. Substituent Z má významy popsané v případě X, anebo je hydroxylovou skupinou, C₁–C₄ alkoxylovou či C₁–C₄ alkylovou skupinou. Substituent M je zvolen ze Zn, B, Al, Cu a Sn a *n* je 1, 2 nebo 3, v závislosti na typu M.

10 Sloučeniny vzorce II, získané způsobem podle předkládaného vynálezu, jsou s výhodou transmethylovány k získání sloučenin vzorce VI, kde M je Zn a Y je chlor, brom nebo jod.

Transmethylace se provádí působením halidu zinku, obecně ZnCl₂, na Grignardovo činidlo.

15 Transmethylační reakce může být prováděna přímo, působením vhodného halidu zinku na reakční směs, obsahující Grignardovo činidlo.

Sloučenina vzorce VI se používá pro křížově vazebné reakce, jak bylo popsáno pro sloučeniny vzorce II.

20 Jak bylo dříve popsáno, sloučeniny vzorce II, připravené způsobem, který je předmětem předkládaného vynálezu, jsou vhodné jako meziprodukty pro přípravu antagonistů angiotenzinu II. V nynějším kontextu je užitečnost sloučenin vzorce II zvláště ilustrována na přípravě sloučeniny, známé jako tasosartan, křížově vazebným postupem, popsaným v mezinárodní patentové přihlášce č. WO 96/40684 (American Home Products Corporation).

25 Upřednostňované praktické ztělesnění způsobu podle předkládaného vynálezu je následovné.

30 Ethylhalid byl přidán k suspenzi hořčíku ve vhodném rozpouštědle k vytvoření odpovídajícího Grignardova činidla. Po přidání katalytického množství 2,2,6,6-tetramethylpiperidinu byla směs zahřáta a přidán byl fenyl-*tert*-butyltetrazol.

Na konci metalační reakce, tedy tehdy, když ustal vývoj ethanu, byla výsledná sloučenina vzorce II přímo ovlivněna halidem zinku k získání odpovídající sloučeniny vzorce VI, kde M znamená Zn, jenž byla použita pro křížově vazebnou reakci bez jakéhokoli izolování nebo čištění.

35 Podle vědomostí autorů je metalační proces, který je předmětem předkládaného vynálezu, jediným způsobem přímé metalace fenyltetrazolů, který nepoužívá organolitné sloučeniny.

40 Nadto je použití alkylohořečnatých halidů společně s katalytickým množstvím vhodně objemného sekundárního aminu takovým způsobem metalace aromatických sloučenin, který, podle znalostí autorů, nebyl v literatuře nikdy popsán.

45 Dosavadní stav techniky vlastně popisuje přímé metalační reakce sloučenin odlišných od fenyltetrazolů nebo jednoduchou reakci s bromidem ethylhořečnatým bez jakéhokoli katalyzátoru (viz výše zmíněná práce Von Adrian Marxera a spoluautorů) nebo za použití přebytku Hauserovy

báze (viz výše zmíněná práce Philipa E. Eatona a spolupracovníků). Avšak žádný způsob známý z literatury není vhodný k přímé metalaci fenyltetrazolů (viz srovnávací příklady).

- 5 Odborníkovi z oboru se zdá zjevné, že způsob přímé metalace, který je předmětem předkládaného vynálezu, je užitečnou alternativou lithiačního způsobu, popsaného v literatuře.

- 10 Kromě značné výhody nepoužití alkylolithia je způsob, který je předmětem předkládaného vynálezu, zvláště výhodný při praktické a průmyslové realizaci, neboť nepoužívá nízké teploty a získané surové sloučeniny vzorce II mohou být použity buď přímo v následné křížově vazebné reakci nebo v transmethylační reakci bez jakékoli izolace nebo čištění.

Pro lepší dokreslení předkládaného vynálezu jsou nyní uvedeny následující příklady.

15 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

- 20 Ethylbromid (5,5 g; 50 mmol) byl po kapkách přidáván do míchané suspenze hořčikovými štěpínky (1,2 g; 50 mmol) v tetrahydrofuranu (25 ml) při teplotě 25 °C a v inertní atmosféře, za udržování teploty pod 60 °C. Po skončení přidávání byla směs dále míchána 30 minut při 60 °C; poté byl přidán 2,2,6,6-tetramethylpiperidin (0,72 g; 5 mmol) a po dobu 1 hodiny byla směs udržována ve varu pod zpětným chladičem (73 °C). Přidán byl fenyl-*terc*-butyltetrazol (8,1 g; 25 40 mmol) a směs byla 18 hodin za míchání udržována za varu pod zpětným chladičem (celkem bylo vytvořeno asi 1000 ml plynu). Podle analýzy vzorku představoval, po zhášení CH₃OD pro ¹H-NMR, zbytkový fenyl-*terc*-butyltetrazol méně než 5 % výchozího množství.

- 30 Červenooranžový roztok *terc*-butylfenyltetrazolylohořečnatého bromidu (40 teoret. mmol) byl ochlazen na 70 °C a byl v průběhu 15 minut přidán (možný zbytkový hořčík může být odstraněn usazením) k suspenzi bezvodého chloridu zinečnatého (10,4 g; 76,2 mmol) v toluenu. Suspenze byla jednu hodinu zahřívána na 60 °C. Přidány byly 8-[(4-brom-fenyl)methyl]-5,8-dihydro-2,4-dimethylpyrido[2,3-d]-pyrimidin-7(6*H*)-on (10,4 g; 30 mmol), octan palladia (0,1 g; 0,44 mmol) a trifenylofosfin (0,35 g; 1,33 mmol) a směs byla udržována 24 hodin při 60 °C. 35 Suspenze byla ochlazená na 25 °C a přidány byly voda (15 mol) a kyselina octová (0,9 g). Obě fáze byly odděleny, organická fáze byla promyta vodou (10 ml) a ve vakuu odpařena do sucha.

Zbytek, analyzovaný pomocí HPLC, obsahuje:

- 40 vazebný produkt: 9,48 g (20,3 mmol),
výchozí materiál: 1,24 g (3,6 mmol).

Příklad 2

- 45 Ethylbromid (2,2 g; 20 mmol) byl po kapkách přidáván do míchané suspenze hořčikovými štěpínky (0,48 g; 20 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) při teplotě 25 °C a v inertní atmosféře, za udržování teploty pod 60 °C. Po skončení přidávání byla směs dále míchána 30 minut při 60 °C; poté byl přidán 2,2,6,6-tetramethylpiperidin (0,29 g; 2 mmol) a po dobu 1 hodiny byla směs udržována ve varu pod zpětným chladičem (73 °C). Při teplotě 65 °C byla v průběhu 15 minut 50 přidána fenyltetrazolová sodná sůl (2,7 g; 16 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml). Směs byla udržována za míchání 18 hodin při teplotě 65 °C. Poté byla ochlazená na 60 °C, během 15 minut byl po částech přidán bezvodý chlorid zinečnatý (4,15 g; 30 mmol) a následně byly přidány 8-[(4-brom-fenyl)methyl]-5,8-dihydro-2,4-dimethylpyrido[2,3-d]-pyrimidin-7(6*H*)-on

(4,15 g; 12 mmol), octan palladia (0,04 g; 0,18 mmol) a trifenyfosfin (0,142 g; 0,54 mmol). Směs byla udržována 24 hodin při 60 °C.

Zbytek, analyzovaný pomocí HPLC, obsahuje:

5

vazebný produkt: 2,99 g (7,3 mmol),
výchozí materiál: 1,5 g (4,6 mmol).

10 Příklad 3

Ethylbromid (2,2 g; 20 mmol) byl po kapkách přidáván do míchané suspenze hořčkových
štěpinek (0,488 g; 20 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) při teplotě 25 °C a v inertní atmosféře, za
udržování teploty pod 60 °C. Směs byla ponechána míchat 30 minut, poté byl přidán diizopropyl-
amin (0,4 g; 4 mmol) a směs byla udržována při varu pod zpětným chladičem (73 °C) po dobu
1 hodiny. Přidán byl fenyl-*terc*-butyltetrazol (3,2 g; 16 mmol) a směs byla udržována při varu
pod zpětným chladičem (73 °C) 28 hodin.

Analýza vzorku pomocí ¹H-NMR ukázala přítomnost přibližně 80 % ortho-metalovaného
produktu.

20

Příklad 4

2,2,6,6-tetramethylpiperidin (1,33; 9,43 mmol) byl přidán k 23% směsi methylhořečnatého
chloridu v tetrahydrofuranu (69,1 g; 213 mmol), za míchání a zahřátí k varu pod zpětným
chladičem. Směs byla míchána 10 minut, poté byl přidán fenyl-*terc*-butyltetrazol (38,1 g;
188 mmol) a směs byla při varu pod zpětným chladičem míchána 45 hodin.

Analýza vzorku pomocí ¹H-NMR ukázala přítomnost přibližně 88 % ortho-metalovaného
produktu.

30

Směs byla ochlazená na 40 °C, pak byly přidány tetrahydrofuran (48 ml), toluen (157 ml)
a bezvodý chlorid zinku (51 g; 375 mmol), přičemž byla udržována teplota nižší než 60 °C.
Výsledná suspenze byla ponechána za míchání při teplotě 60 °C po dobu 2 hodin. Přidány byly
8-[(4-bromfenyl)methyl]-5,8-dihydro-2,4-dimethylpyrido[2,3-d]-pyrimidin-7(6*H*)-on (45 g;
130 mmol), octan palladia (0,44 g; 1,95 mmol) a trifenyfosfin (1,5 g; 5,8 mmol) a směs byla
udržována 4 hodiny při 60 °C. Suspenze byla ochlazená na 25 °C a přidány byly voda (90 ml)
a kyselina octová (15 ml). Obě fáze byly odděleny, organická fáze byla ve vakuu odpařena do
sucha.

35

40

Zbytek, analyzovaný pomocí HPLC, obsahuje:

vazebný produkt: 55,6 g (119 mmol; $y = 91\%$),
výchozí materiál: méně než 0,5 %.

45

Příklad 5

2,2,6,6-tetramethylpiperidin (0,31; 2,21 mmol) byl přidán ke 2 mol.l⁻¹ směsi chloridu benzyl-
hořečnatého v tetrahydrofuranu (24,4 g; 49 mmol) a směs byla za míchání zahřátá k varu pod
zpětným chladičem. Poté byla ponechána míchat 10 minut a následně byl přidán fenyl-*terc*-
butyl-tetrazol (8,95 g; 44 mmol); směs pak byla ponechána při varu pod zpětným chladičem a za
míchání 45 hodin.

55

Analýza vzorku pomocí $^1\text{H-NMR}$ ukázala přítomnost přibližně 80 % ortho-metalovaného produktu.

5 Příklad 6

Ethylbromid (6,3 g; 58 mmol) byl při 25 °C a v inertní atmosféře po kapkách přidáván k míchané suspenzi hořčkových štěpinek (1,27 g; 52,5 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml), přičemž byla udržována teplota nižší než 60 °C. Po skončení přidávání byla směs míchána při teplotě varu pod zpětným chladičem; poté byl přidán 2,2,6,6-tetramethylpiperidin (0,31 g; 2,21 mmol) a směs byla udržována při teplotě varu pod zpětným chladičem 10 minut. Přidán byl fenyl-*terc*-butyltetrazol (8,95 g; 44 mmol) a směs byla udržována za míchání při teplotě varu pod zpětným chladičem 25 hodin.

15 Analýza vzorku pomocí $^1\text{H-NMR}$ ukázala přítomnost přibližně 79 % ortho-metalovaného produktu.

Příklad 7

20 Ethylbromid (39,2 g; 360 mmol) byl při 25 °C a v inertní atmosféře po kapkách přidáván k míchané suspenzi hořčkových štěpinek (9,1 g; 374 mmol) v tetrahydrofuranu (180 ml), přičemž byla udržována teplota nižší než 60 °C. Po skončení přidávání byla směs 30 minut míchána při teplotě varu pod zpětným chladičem; poté byl přidán 2,2,6,6-tetramethylpiperidin (2,23 g 16 mmol) a směs byla udržována při teplotě varu pod zpětným chladičem dalších 10 minut. Přidán byl fenyl-*terc*-butyltetrazol (129 g; 639 mmol) a směs byla udržována za míchání při teplotě varu pod zpětným chladičem 19 hodin. Směs byla poté ochlazena na 40 °C, pak byly přidány toluen (330 ml) a bezvodý chlorid zinku (81 g; 593 mmol), přičemž byla udržována teplota nižší než 60 °C. Výsledná suspenze byla ponechána za míchání při teplotě 60 °C po dobu 2 hodin. Přidány byly 8-[(4-bromfenyl)methyl]-5,8-dihydro-2,4-dimethylpyrido[2,3-d]-pyrimidin-7(6*H*)-on (81 g; 234 mmol), octan palladia (0,79 g; 3,5 mmol) a tri-fenylfosfin (2,8 g; 10,6 mmol) a směs byla udržována 18 hodin při 60 °C. Suspenze byla ochlazena na 25 °C a přidány byly voda (120 ml) a kyselina octová (15 ml). Obě fáze byly odděleny, organická fáze byla ve vakuu odpařena do sucha.

35 Zbytek, analyzovaný pomocí HPLC, obsahuje:

vazebný produkt: 87,5 g (187 mmol; $y = 80\%$),
výchozí materiál: méně než 0,5 %.

40

Srovnávací příklad 1

45 Ethylbromid (2,2 g; 20 mmol) byl při 25 °C a v inertní atmosféře po kapkách přidáván k míchané suspenzi hořčkových štěpinek (0,48 g; 20 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml), přičemž byla udržována teplota nižší než 60 °C. Směs byla míchána 30 minut, poté byl přidán fenyl-*terc*-butyltetrazol (4,0 g; 20 mmol) a směs byla udržována za míchání při teplotě varu pod zpětným chladičem (73 °C) 3 hodiny. Nedošlo k žádnému vývoji plynu a analýza vzorku pomocí $^1\text{H-NMR}$ neukázala přítomnost jakéhokoli ortho-metalovaného produktu.

50

Srovnávací příklad 2

55 Ethylbromid (4,4 g; 40 mmol) byl při 25 °C a v inertní atmosféře po kapkách přidáván k míchané suspenzi hořčíku (0,96 g; 40 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml), přičemž byla udržována teplota

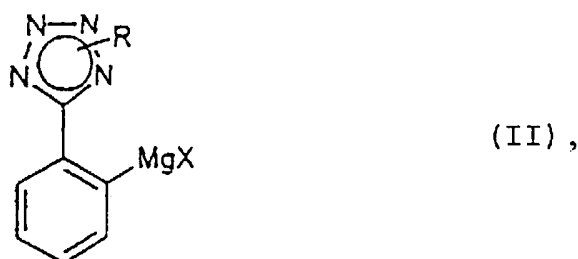
nižší než 60 °C. Po skončení přidávání byla směs míchána 30 minut poté byl přidán 2,2,6,6-tetramethylpiperidin (5,8 g; 40 mmol) a směs byla udržována při teplotě varu pod zpětným chladičem (73 °C) 2 hodiny až do zastavení vývoje plynu. Přidán byl fenyl-*tert*-butyltetrazol (1,35 g; 6,6 mmol) a směs byla udržována při teplotě varu pod zpětným chladičem (73 °C).

Průběh ortho-metalace byl hodnocen analýzou $^1\text{H-NMR}$ s následujícími výsledky:

po 1,5 hod.	56 % metalovaného produktu,
po 3,0 hod.	60 % metalovaného produktu,
po 4,0 hod.	58 % metalovaného produktu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přímé ortho-metalace pro přípravu fenyltetrazolových sloučenin vzorce II



kde R je vodíkový atom, chránicí skupina, zvolená z přímých či rozvětvených $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylových skupin, volitelně mono- nebo polysubstituovaných aryllovými skupinami jako je fenyl nebo pyridyl, nebo arylalkoxyskupinami a z $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkoxy- nebo alkylthioskupin, nebo soli tvořící skupina, zvolená ze sodíkových či draslíkových iontů a X je halogenový atom, zvolený z chloru, bromu a jodu;

vyznačující se tím, že reaguje sloučenina vzorce III



kde R má výše popsané významy

s Grignardovým činidlem vzorce IV

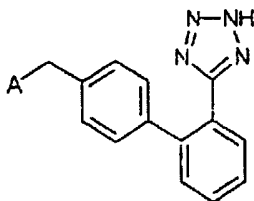


kde X má výše popsané významy a R_1 je přímá nebo rozvětvená $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylová skupina nebo benzylová skupina;

v přítomnosti katalytického množství sekundárního aminu vzorce V



- 5 kde R_2 a R_3 , totožné nebo odlišné, jsou rozvětvené či cyklické C_3-C_6 alkylové skupiny nebo trialkylsilylové skupiny, mající 1 až 3 uhlíkové atomy v alkylové části,
- nebo R_2 a R_3 tvoří společně s NH skupinou volitelně substituovaný cyklický amin.
- 10 2. Způsob přímé ortho-metalace podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že molární poměr sloučeniny IV a sloučeniny III se pohybuje mezi 1:1 a 1,5:1.
3. Způsob přímé ortho-metalace podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že molární poměr se pohybuje mezi 1,05:1 a 1,3:1.
- 15 4. Způsob přímé ortho-metalace podle nároku 1, 2 nebo 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako sloučenina IV se použije ethylhořečnatý halid.
5. Způsob přímé ortho-metalace podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako sloučenina IV se použije ethylhořečnatý bromid.
- 20 6. Způsob přímé ortho-metalace podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že molární poměr sloučeniny V a sloučeniny IV se pohybuje mezi 0,01:1 a 0,5:1.
7. Způsob přímé ortho-metalace podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že molární poměr se pohybuje mezi 0,05:1 a 0,2:1.
- 25 8. Způsob přímé ortho-metalace podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že sloučenina V se zvolí z diizopropylaminu, di-*terc*-butylaminu, di-*sek*-butylaminu, *terc*-butyl-izopropylaminu, di-cyklopentylaminu, di-cyklohexylaminu, 2,2,6,6-tetramethylpiperidinu a 2,2,5,5-tetramethylpyrrolidinu.
- 30 9. Způsob přímé ortho-metalace podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že sloučenina V se zvolí z diizopropylaminu a 2,2,6,6-tetramethylpiperidinu.
- 35 10. Způsob výroby sloučenin vzorce I



(I),

kde A je volitelně substituovaný heterocyklus obsahující dusík nebo otevřený amidový zbytek,

- 40 **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje krok, v němž se fenyltetrazolová sloučenina, vyrobená přímou ortho-metalací podle nároku 1, použije jako meziprodukt.

11. Způsob podle nároku 10, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se vyrábí tasosartan.

45

Konec dokumentu
