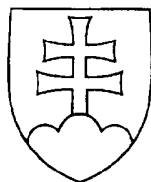


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **226-2000**
(22) Dátum podania prihlášky: **3. 9. 1998**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **2. 3. 2006**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2006**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/058 618**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **11. 9. 1997**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **9. 10. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2000**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **6. 3. 2006**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US98/17993**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/12919**

(11) Číslo dokumentu:

284 974

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.²⁰⁰⁶:

C07D 309/00

C07C 59/00

C07C 205/00

(73) Majiteľ: **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, Kalamazoo, MI, US;**

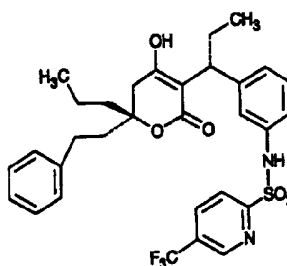
(72) Pôvodca: **Gage James R., Portage, MI, US;**
Kelly Robert C., Augusta, MI, US;
Hewitt Bradley D., Kalamazoo, MI, US;

(74) Zástupca: **Guniš Jaroslav, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Medziprodukty na výrobu a spôsob výroby proteázového inhibítora**

(57) Anotácia:

Je opísaný spôsob a medziprodukty výroby [R-(R*,R*)]-N-[3-[1-[5,6-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-(2-fenyletyl)-6-propyl-2H-pyran-3-yl]propyl]fenyl]-5-(trifluórmetyl)-2-pyridínsulfónamidu vzorca (XIX), ktorý je proteázovým inhibítorom využitelným pri liečení pacientov infikovaných vírusom HIV.



(XIX)

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu výroby a meziproduktov prípravy $[R-(R^*,R^*)]-N-[3-[1-[5,6\text{-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-(2-fenyletyl)-6-propyl-2H-pyran-3-yl]propyl]fenyl]-5-(\text{trifluórmetyl})-2\text{-pyridínsulfónamidu}]$ (XIX), ktorý je proteázovým inhibítorom využitelným pri liečbe pacientov infikovaných vírusom HIV.

Doterajší stav techniky

$[R-(R^*,R^*)]-N-[3-[1-[5,6\text{-Dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-(2-fenyletyl)-6-propyl-2H-pyran-3-yl]propyl]fenyl]-5-(\text{trifluórmetyl})-2\text{-pyridínsulfónamid}]$ (XIX) je možné vyrobiť postupom uvedeným v medzinárodnej publikácii WO95/30670 a WO94/11361.

J. Med. Chem., 39(22), 4349 (1996) opisuje cyklický ester (VI), ale v racemickej forme. Tento dokument tiež uvádza transformáciu cyklického esteru (VI) na proteázový inhibítor (XIX), ale iným spôsobom syntézy.

J. Am. Chem. Soc., 111, 3627 (1997) opisuje amino zlúčeninu (XVIII).

Tetrahedron Letters, 34(2), 277- 280 (1993) opisuje spôsob konverzie β -hydroxykarbonylovej zlúčeniny na cyklickú zlúčeninu, podobnú vzorcom (VI) a (CVI).

Uvedená β -hydroxykarbonylová zlúčenina je sekundárny alkohol a zlúčenina podľa vynálezu je terciárny alkohol. Navyše, postupy sú celkom odlišné od postupu uvedeného v *Tetrahedron Letters*, ktorý neoperuje s terciárnymi alkoholmi (IV) a (CIV) podľa vynálezu.

J. Med. Chem. 39(23), 4630- 4642 (1996) opisuje spôsob prípravy zlúčenín podobných vzorcom (VI) a (CIV), ale v racemickej forme z východiskových látok, ktoré sú odlišné od vynálezu, rovnako ako použitá metóda.

Medzinárodná publikácia WO95/14012 nárokuje cyklickú zlúčeninu podobnú cyklickým zlúčeninám (VI), (XVII) a (XXV) podľa vynálezu, ale v racemickej forme. Spôsobom podľa vynálezu sa získajú tieto zlúčeniny v opticky čistej forme.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka (R)-3-hydroxy-3-(2-fenyletyl)hexánovej kyseliny (IV) a jej farmaceuticky prijateľnej soli.

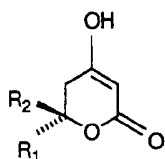
Týka sa tiež (6R)-5,6-dihydro-4-hydroxy-6-[1-(2-fenyletyl)-6-propyl-2H-pyran-2-ónu].

Ďalej sa týka $[3\alpha(R), 6(R)]5,6\text{-dihydro-4-hydroxy-3-[1-(3-nitrofenyl)propyl]-6-[1-(2-fenyletyl)-6-propyl-2H-pyran-2-ónu]}$ vzorca (XVII).

Navyše sa týka (S)-metyl 3-(3-nitrofenyl)pentanoanu.

Týka sa tiež $[3\alpha(R), 6(R)]5,6\text{-dihydro-4-hydroxy-3-[1-(Z)-1-(3-nitrofenyl)propenyl]-6-[1-(2-fenyletyl)-6-propyl-2H-pyran-2-ónu]}$.

Vynález sa týka tiež spôsobu výroby hydroxylaktónu všeobecného vzorca (CVI),



(CVI),

kde R_1 je:
 C_1-C_6 alkyl,

cyklohexyl,
fenyl,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\phi R_{1-1}$, kde R_{1-1} je

$-\text{OH}$ (a jeho chránené formy),

$-\text{NH}_2$ (a jeho chránené formy),

$-\text{H}$,

$-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$,

$-\text{N}(-\text{CO}-\text{CH}_3)_2$;

kde R_2 je:

C_1-C_6 alkyl,

cyklohexyl,

fenyl,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\phi R_{2-1}$, kde R_{2-1} je

$-\text{OH}$ (a jeho chránené formy),

$-\text{NH}_2$ (a jeho chránené formy),

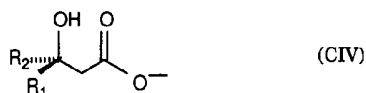
$-\text{H}$,

$-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$,

$-\text{N}(-\text{CO}-\text{CH}_3)_2$;

ktorý zahŕňa:

1. reakciu soli všeobecného vzorca (CIV)



(CIV)

s kyselinou za vzniku voľnej kyseliny,

2. extrakciu formy voľnej kyseliny z reakčnej zmesi,

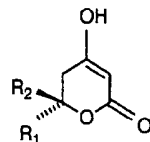
3. reakciu voľnej kyseliny s aktivačnou látkou,

4. reakciu reakčnej zmesi voľná kyselina/aktivačná látka s malónan monoesterom a dvojmocným kovom,

5. reakciu reakčnej zmesi z bodu (4) s kyselinou,

6. reakciu reakčnej zmesi z bodu (5) s bázou za prítomnosti C_1-C_4 alkoholu, THF alebo DMF.

Ďalej sa uvádza spôsob výroby hydroxylaktónu všeobecného vzorca (CVI),



(CVI),

kde R_1 je:

C_1-C_6 alkyl,

cyklohexyl,

fenyl,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\phi R_{1-1}$, kde R_{1-1} je

$-\text{OH}$ (a jeho chránené formy),

$-\text{NH}_2$ (a jeho chránené formy),

$-\text{H}$,

$-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$,

$-\text{N}(-\text{CO}-\text{CH}_3)_2$;

kde R_2 je:

C_1-C_6 alkyl,

cyklohexyl,

fenyl,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\phi R_{2-1}$, kde R_{2-1} je

$-\text{OH}$ (a jeho chránené formy),

$-\text{NH}_2$ (a jeho chránené formy),

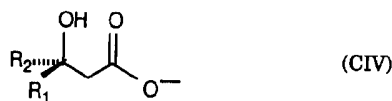
$-\text{H}$,

$-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$,

$-\text{N}(-\text{CO}-\text{CH}_3)_2$;

ktorý zahŕňa:

1. reakciu aniónu vzorca (CIV)



alebo formy jeho voľnej kyseliny s aktivačným činidlom,

2. reakciu reakčnej zmesi voľná kyselina/ aktivačné činidlo s monoesterom malónanu a dvojmočným kovom,

3. reakciu reakčnej zmesi z bodu 4 s kyselinou,

4. reakciu reakčnej zmesi z bodu 5 s bázou za prítomnosti alkoholu C₁-C₄ THF alebo DMF.

Predmetom vynálezu je spôsob a medziprodukty prípravy [R-R*,R*]-N-[3-[1-[5,6-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-(2-fenylethyl)-6-propyl-2H-pyran-3-yl]propyl]fenyl]-5-(trifluórmetyl)-2-pyridínsulfónamidu (XIX), ktorý je proteázovým inhibítorom využiteľným pri liečení pacientov infikovaných vírusom HIV.

Schéma A uvádza transformáciu ketónu vzorca (I) na zodpovedajúci keto-ester vzorca (II), na zodpovedajúcu kyselinu vzorca (III), na zodpovedajúcu soľ vzorca (IV), na zodpovedajúci keto-alkohol vzorca (V) a konečne na zodpovedajúci cyklický ester vzorca (VI); pozri tiež príklady 1 až 4 a výhodný spôsob z príkladu 18.

Schéma B uvádza transformáciu 4-chlórtiofenolu vzorca (VII) na zodpovedajúci chlóréter vzorca (VIII), na zodpovedajúci bifenylovú zlúčeninu vzorca (IX); pozri tiež príklady 5 a 6.

Schéma C uvádza kondenzáciu bifenylovej zlúčeniny vzorca (IX) so soľou vzorca (IV) za vzniku esteréteru vzorca (X) a transformáciu esteréteru vzorca (X) na zodpovedajúci alkohol vzorca (XI) a na zodpovedajúci aldehyd vzorca (XII). Uvádza sa tiež interakcia opticky čistého nitroesteru vzorca (XIII) s aldehydom vzorca (XII) za vzniku zodpovedajúceho nitroéteru vzorca (XIV); pozri tiež príklady 7 až 10.

Schéma D uvádza transformáciu nitroéteru vzorca (XIV) na zodpovedajúci nitroketón vzorca (XV), na zodpovedajúci nitroalkohol vzorca (XVI), na zodpovedajúci nitro- α,β -nenasýtený ester vzorca (XVII), na zodpovedajúcu aminozlúčeninu vzorca (XVIII) a na zodpovedajúci proteázový inhibítor vzorca (XIX); pozri tiež príklady 11 až 15.

Schéma E uvádza prípravu opticky čistého nitroesteru vzorca (XIII), ktorá sa používa v schéme C. Schéma E uvádza optické rozlíšenie racemického 1-(3-nitrofenyl)propanolu vzorca (XX) za vzniku zodpovedajúceho opticky čistého 1-(3-nitrofenyl)propanolu vzorca (XXI) a jeho transformáciu na zodpovedajúci metylsulfonát vzorca (XXII), na zodpovedajúci diester vzorca (XXIII), na zodpovedajúcu nitrokyselinu vzorca (XXIV) a na zodpovedajúci opticky čistý nitroester vzorca (XIII); pozri tiež prípravy 1-5.

Schéma F uvádza alternatívnu a výhodnú cestu transformácie cyklického esteru vzorca (VI) na zodpovedajúci nitro- α,β -nenasýtený ester vzorca (XVII). Cyklický ester vzorca (VI) navyše obsahuje m-nitrofenylový adukt za vzniku 6(R)-olefinu vzorca (XXV), pozri príklad 16, ktorý je hydrogenovaný vhodným katalyzátorom za vzniku redukovanej zlúčeniny nitro- α,β -nenasýteného esteru vzorca (XVII), pozri príklad 17. Nitro- α,β -nenasýtený ester všeobecného vzorca (XVII) je transformovaný na proteázový inhibítor vzorca (XIX), ako je opísané.

Schéma G uvádza spôsob výroby opticky čistého hydroxylaktónu všeobecného vzorca (CVI). Spôsob transformácie soli všeobecného vzorca (CIV) na hydroxylaktón

všeobecného vzorca (CVI) je opísaný v príkladoch 1 až 4 a 18. Hydroxy a amino skupiny východiskovej látky všeobecného vzorca (CI) môžu byť chránené, ako je známe odborníkom v tomto odbore. Tieto chrániace skupiny sa môžu premiestniť na rôzne miesta v nasledujúcich krokoch prípravy postupmi známymi odborníkom v tomto odbore alebo ponechané až do vzniku produktu, keď sa môžu odstrániť za vzniku požadovaného produktu. Odborníkom v tomto odbore sú zrejmé mnohé postupy, ktoré sa môžu použiť na prípravu opticky čistej látky všeobecného vzorca (CIV). Nie je dôležité, ako sa uskutoční oddelenie opticky čistej formy všeobecného vzorca (CIV) z príkladu 3. Vynález uvádza konverziu opticky čistej formy všeobecného vzorca (CIV) na opticky čistú formu všeobecného vzorca (CVI).

Kyslé formy vzorca (III) sú základom ďalších solí po reakcii s dostatočne silnými bázami. Farmaceuticky prijateľné soli zahŕňajú anorganické i organické bázy. Výhodné sú farmaceutické soli z voľných kyselín, pretože dávajú vznik zlúčeninám, ktoré sú vo vode rozpustnejšie a kryštalickejšie. Výhodné farmaceuticky prijateľné soli zahŕňajú soli nasledujúcich báz, napríklad hydroxidu, amoniaku, trometamínu (THAM), 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propéndiolu, (1R,1S)-norfedrín, (1S,2R)-norfedrín, (R)-2-amino-2-fenyletanolu, (S)-2-amino-2-fenyletanolu, (R)-1-fenyletylamínu a (S)-1-fenyletylamínu. Výhodná je (1R,1S)-norfedrínová soľ.

O zlúčenine z príkladu 15 (zlúčenina), [R-R*,R*]-N-[3-[1-[5,6-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-(2-fenylethyl)-6-propyl-2H-pyran-3-yl]propyl]fenyl]-5-(trifluórmetyl)-2-pyridínsulfón-amidu (XIX), je známe, že sa používa na liečenie pacientov infikovaných vírusom HIV, pozri medzinárodné publikácie WO95/30670 a WO94/11361. Táto zlúčenina inhibuje retrovirusové proteázy a inhibuje tak replikáciu vírusu. Zlúčenina podľa vynálezu je využiteľná ako inhibítor ľudskej retrovirusovej proteázy. Zlúčenina podľa vynálezu je využiteľná na liečenie pacientov infikovaných ľudským retrovírusom, napríklad vírusom ľudskej imunodeficiencie (druh HIV-1 alebo HIV-2) alebo vírusom leukémie ľudskej T-buniek (HTLV-I alebo HTLV-II), ktorého výsledkom je syndróm získanej imunodeficiencie (AIDS) a/alebo podobné ochorenia.

Liečenie sa vzťahuje na pacientov, ktorí 1. sú infikovaní jedným alebo viacerými druhmi ľudského retrovírusu na základe stanovenia prítomnosti merateľných vírusových protilátok alebo antigénu v sére a 2. v prípade HIV na základe asymptomatickej infekcie HIV alebo symptomatického AIDS určujúceho infekciu, napríklad (a) roztrúsenej histoplazmózy, (b) izopsoriázy, (c) bronchiálnej a pulmonárnej kandidiázy zahŕňajúce pneumocystickú pneumóniu (d) non-Hodgkinov lymfóm alebo (e) Kaposiho sarkóm a dosahujúci vek menej než šesťdesiat rokov; alebo s absolútnym množstvom lymfocytov CD4⁺ v periférálnej krvi nižšom než 500/mm³. Liečenie spočíva v udržiavaní inhibičnej hladiny zlúčeniny podľa vynálezu pacientom po celý čas liečenia.

Zlúčenina podľa vynálezu je využiteľná na liečenie pacientov infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV), ktorý spôsobuje syndróm získanej imunodeficiencie (AIDS) a podobné ochorenia. V tomto prípade sa tieto zlúčeniny môžu aplikovať orálnou, intranazálnou, transdermálnou, subkutánnou a parenterálnou (zahŕňajúcu intramuskulárnu a intravenóznou) cestou v dávkach 0,1 mg až 100 mg/kg telesnej hmotnosti denne. Výhodne sa zlúčenina podľa vynálezu aplikuje orálne.

Odborníkom v tomto odbore je známa formulácia zlúčeniny do vhodných farmaceutických dávkových foriem.

Príklady dávkových foriem zahrnujú orálne formulácie, ako napríklad tablety a kapsuly, alebo parenterálne formulácie, napríklad sterilné roztoky.

Pokiaľ sa zlúčenina podľa vynálezu aplikuje orálne, účinné množstvo sa pohybuje v rozsahu od 0,1 mg do 100 mg na kg telesnej hmotnosti denne. Výhodne sa toto množstvo pohybuje v rozsahu od 10 mg do 100 mg na kg telesnej hmotnosti denne. Výhodnejšie sa toto množstvo pohybuje v rozsahu od 30 mg do 90 mg na kg telesnej hmotnosti denne. Výhodné je, pokiaľ sa zlúčenina aplikuje 2 až 5-krát denne, výhodnejšie 3-krát denne. Výhodné je, keď sa dávka pohybuje v rozsahu od 2,700 mg/deň až 4,500 mg/deň.

Na orálnu aplikáciu sa môže pripraviť tuhá alebo kvapalná dávková forma. Výhodné je, keď je zlúčenina podľa vynálezu v tuhej dávkovej forme, výhodnejšie vo forme kapsúl.

Pokiaľ sa zlúčeniny podľa vynálezu aplikujú parenterálne, môžu sa podať injekčne alebo intravenóznou infúziou. Účinné množstvo sa pohybuje v rozsahu 0,1 mg až 100 mg na kg telesnej hmotnosti denne. Parenterálne roztoky sa pripravujú rozpustením zlúčenín podľa vynálezu vo vodnom nosiči a prefiltrovaním roztoku po sterilizácii pred umiestnením do vhodnej uzavierateľnej fľaštičky alebo ampuly. Parenterálna suspenzia sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom s tým rozdielom, že sa použije prísada sterilnej suspenzie a zlúčeniny podľa vynálezu sa vysterilizujú etylénoxidom alebo vhodným plynom pred tým, než sa rozsuspensujú do prísady.

Presný spôsob aplikácie, dávka alebo frekvencia aplikácie bude ľahko stanoviteľná odborníkom v tomto odbore a závisí od veku, hmotnosti, celkového fyzického stavu a/alebo iných klinických symptómov špecifických pre daného liečeného pacienta.

Definície a konvencie

Definície a vysvetlenia sú uvedené v tvare používanom v celom dokumente zahrnujúcim opis i patentové nároky.

Definície

Všetky teploty sú uvedené v stupňoch Celzia.

TLC znamená chromatografiu na tenkej vrstve.

HPLC znamená vysokotlakovú chromatografiu; 4,6×250 mm, kolóna Zorbax C-8, mobilná fáza A = metanol, mobilná fáza B = 6,5 g t-butylamónium hydroxid vo vode, pH do 4,0 upravené kyselinou octovou, gradient od 65/35 A/B do 70/30 A/B počas 20 minút, potom izokraticky 70/30 A/B počas 5 minút, potom gradient do 90/10 počas 20 min.; rýchlosť prietoku 1,0 ml/min.; UV detekcie pri 254 nm.

THF znamená tetrahydrofurán.

DMF znamená dimetylformamid.

MTBE znamená metyl t-butyléter.

DMSO znamená dimetylsulfoxid.

Fyziologický roztok znamená nasýtený vodný roztok chloridu sodného.

Chromatografia (kolonová a okamihová) predstavuje prečistenie/separáciu určitých zlúčenín (nosič, eluent). Je zrejme, že nazhromaždením a zakoncentrovaním určitých frakcií sa získa požadovaná zlúčenina (zlúčeniny).

CMR znamená C-13 magnetickú rezonančnú spektroskopiu, chemické posuny sú uvedené v ppm (δ) vzhľadom na TMS.

NMR znamená nukleárnu (protónovú) magnetickú rezonančnú spektroskopiu, chemické posuny sú uvedené v ppm (δ) vzhľadom na tetrametylsilán.

MS znamená hmotnostnú spektrometriu vyjadrenú v jednotkách m/e, m/z alebo hmotnosť/náboj.

[M + H] znamená kladný ión východiskového vodíkoveho atómu. EI znamená ionizáciu zrážkou s elektrónom.

CI znamená chemickú ionizáciu. FAB znamená rýchle bombardovanie atómu.

Éter znamená dietyléter.

Farmaceuticky prijateľný sa vzťahuje na tie vlastnosti a/alebo zložky, ktoré sú prijateľné pre pacienta z farmakologicko/toxického hľadiska a výroby farmaceutickým chemikom z fyzikálno/chemického hľadiska vzhľadom na kompozíciu, formuláciu, stabilitu, prijateľnosť pre pacienta a biologickú dostupnosť.

Pokiaľ sa použijú dve rozpúšťadlá, pomer použitých rozpúšťadiel je vyjadrený ako objem/objem (v/v).

Pokiaľ sa použije rozpustnosť tuhej látky v rozpúšťadle, pomer tuhej látky a rozpúšťadla je vyjadrený ako hmotnosť/objem (hmotn./v).

Zlúčenina predstavuje [R-(R*,R*)]-N-[3-[1-[5,6-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-(2-fenyletyl)-6-propyl-2H-pyran-3-yl]propyl]fenyl]-5-(trifluórmetyl)-2-pyridín-sulfónamid (XIX).

Alkyl predstavuje alkyl C₁-C₄ zahrnujúci izoméry s nerozvetveným i rozvetveným reťazcom.

W₁ predstavuje etyl a t-butyl.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Bez ďalšieho vysvetlenia sa predpokladá, že odborník v tomto odbore môže s použitím uvedeného opisu uplatniť vynález v celom rozsahu. Nasledujúce podrobné príklady opisujú prípravu rôznych zlúčenín a/alebo rôzne spôsoby podľa vynálezu a sú navrhnuté ako ilustratívne, ale v žiadnom zmysle nie limitujúce rozsah vynálezu. Odborníkom v tomto odbore budú skoro zrejme vhodné variácie postupov a reakčných látok, rovnako ako reakčných podmienok a techník.

Príprava 1

Roztok ($\pm$)-1-(3-nitrofenyl)propanolu (XX) konverziou (S)-1-(3-nitrofenyl)propanolu (XXI) a (R)-1-(3-nitrofenyl)propanol acetátu

K ($\pm$)-1-(3-nitrofenyl)propanolu (XX, 24 g, 0,13 mol) v MTBE (240 ml) sa pridá celit s PS-30 lipázou (Amano, 24 g) a izopropenylacetát (22,00 ml, 0,20 mol). Zmes sa miešala 2 dni pri 20 °C až 25 °C. Katalyzátor sa potom odstránil filtráciou, katalyzátorový koláč sa premyl éterom a zakoncentrovaním zmesi za zníženého tlaku sa získala zmes acetát-alkohol. Separáciou zmesi chromatografiou na silikagéli sa získal (R)-1-(3-nitrofenyl)propanol acetát (13,03 g), $[\alpha]_D = +68,7^\circ$ (etanol, c = 1) a (S)-1-(3-nitrofenyl)propanol (10,7 g), $[\alpha]_D = -33,0^\circ$ (etanol, c = 1).

Príprava 2

(S)-1-(3-Nitrofenyl)propanol mesylát (XXII)

K zmesi (S)-1-(3-nitrofenyl)propanolu (XXI, príprava 1, 1g, 5,5 mmol) v dichlórmetáne (20 ml) sa pridá diizopropyletylamín (1,07 g, 8,3 mmol). Zmes sa ochladila na -20 °C a pridá sa metánsulfonylchlorid (0,69 g, 6,02 mmol). Reakcia sa udržiavala 10 minút pri -20 °C a potom 40 minút pri 0 °C. Reakcia sa zriedila dichlórmetánom, pridá sa uhličitan sodný (5 %) a fázy sa odseparovali. Odparením dichlórmetánu sa získala požadovaná zlúčenina, $[\alpha]_D = -79,9^\circ$ (etanol, c = 1); TCL (silikagél GF, etylacetát/hexán, 20/80) R_f = 0,19; NMR (CDCl₃, TMS) 0,96 -

- 1,01, 1,88 - 2,17, 2,89, 5,54 - 5,59, 7,57 - 7,62, 7,70 - 7,73 a 8,20 - 8,24 δ .

Príprava 3

(S)-Dimetyl-1-[1-(3-nitrofenyl)propyl]malónan (XXIII)

Roztok etoxidu sodného (1,0M) sa pripravil rozpustením kovového sodíka (1,27 g, 0,055 mol) v absolútnom etanole (55 ml). Pri 0 °C sa k uvedenému roztoku pridal dietylmalónan (8,84 g, 0,055 mol). K uvedenému roztoku malónanu sodného (6,4 ml, 6,4 mmol) sa pri -20 °C po kvapkách pridal (S)-1-(3-nitrofenyl)propanol mesylát (XXII, príprava 2, 1,43 g, 5,5 mmol). Po dvoch hodinách sa pri 20 °C až 25 °C do reakcie pridal ďalšie alikvotné množstvo malónanu sodného (5 ml, 5,0 mmol) a reakčná zmes sa potom miešala cez noc pri 20 °C až 25 °C. Reakčná zmes sa zakoncentrovala a rozdelila na etylacetát a kyselinu chlorovodíkovú (1M). Organická fáza sa odseparovala a odstránením rozpúšťadla sa získal surový produkt a chromatografickým spracovaním (silikagél; etylacetát/hexán, 10/90) sa získala požadovaná zlúčenina [α]_D = +19,4° (etanol, c = 1); TCL (silikagél GF, etylacetát/hexán, 20/80) R_f = 0,48; NMR (CDCl₃, TMS) 0,70 - 0,75, 0,96 - 1,00, 1,27 - 1,32, 1,56 - 1,88, 3,37 - 3,45, 3,65 - 3,69, 3,86 - 3,96, 4,21 - 4,28, 7,44 - 7,49, 7,54 - 7,57 a 8,08 - 8,11 δ .

Príprava 4

(S)-3-(3-Nitrofenyl)pentánová kyselina (XXIV)

(S)-Dimetyl-1-[1-(3-nitrofenyl)propyl]malónan (XXIII, príprava 3, 0,73 g, 2,26 mmol) sa refluxoval 18 hodín v kyseline chlorovodíkovej (6 M, 10 ml). Reakčná zmes sa ochladila a extrahovala etylacetátom. Fáza etylacetátu sa premyla vodou a odseparovaním a kondenzáciou sa získala požadovaná zlúčenina [α]_D = +13,3° (metanol, c = 1); TCL (silikagél GF, kyselina octová/etylacetát/hexán, 2/20/80) R_f = 0,46; NMR (CDCl₃, TMS) 0,78 - 0,83, 1,59 - 1,82, 2,59 - 2,78, 3,07 - 3,17, 7,44 - 7,54 a 8,04 - 8,10 δ .

Príprava 5

Metylester ($\pm$)-3-(3-nitrofenyl)pentánovej kyseliny (XIII)

K roztoku ($\pm$)-3-(3-nitrofenyl)pentánovej kyseliny (XXIV, 30,21 g, 135 mmol) v metanole (250 ml) sa pridala koncentrovaná kyselina sírová (0,6 ml). Výsledná zmes sa zahriala na teplotu refluxu počas 3 hodín. Po ochladení sa zmes rozdelila na etylacetát a uhličitán sodný (5 % vodný roztok). Vodná vrstva sa odseparovala a reextrahovala dvoma ďalšími pridaniami etylacetátu. Nazhromaždené organické fázy sa premyli nasýteným vodným chloridom sodným, vysušili nad síranom sodným, prefiltrovali a zakoncentrovaním sa získala požadovaná zlúčenina; TCL (silikagél GF), pre zmes kyselina octová/etylacetát/hexán (2/20/80) R_f = 0,54, pre zmes etylacetát/hexán (20/80) R_f = 0,54; NMR (CDCl₃, TMS) 0,80, 1,56 - 1,83, 2,55 - 2,75, 3,05 - 3,2, 3,57, 7,4 - 7,55 a 8,03 - 8,12 δ .

Príprava 6

Metylester kyseliny (S)-3-(3-nitrofenyl)pentánovej (XIII)

Podľa všeobecného postupu prípravy 5 a vykonaním obmien, ktoré nie sú podstatné, sa z východiskovej (S)-3-(3-nitrofenyl)pentánovej kyseliny (XXIV, príprava 4) získala požadovaná zlúčenina.

Príklad 1

Etyl-3-hydroxy-3-(2-fenyletyl)hexanoan (II)

K roztoku diizopropylamínu (32,2 ml, 230 mmol) v tetrahydrofuráne (240 ml) sa počas jednej hodiny pri -58 °C pridal 2,63 M n-butyllitium v hexáne (87,4 ml, 230 mmol). Potom sa pridal etylacetát (21,4 ml, 220 mmol), re-

akčná zmes sa miešala 1 hodinu a počas tejto doby sa reakčná zmes ochladila na -70 °C. Počas 30 minút sa potom pomaly pridal 1-fenyl-3-hexanón (I, 35,2 g, 200 mmol) a chladená reakčná zmes sa miešala 1 hodinu. Reakcia sa zastavila vodným chloridom amónnym (100 ml) a zahriala na 20 °C až 25 °C. Zmes sa potom okysliť kyselinou chlorovodíkovou (4 M). Požadovaný produkt sa vyextrahoval do metyl t-butyléru vysušenom nad síranom horečnatým a zakoncentrovaním sa získala požadovaná zlúčenina, TCL R_f = 0,71 (etylacetát/hexán, 30/70); NMR (CDCl₃) 7,28 - 7,12, 4,13, 3,60, 2,73 - 2,63, 2,50, 1,83 - 1,77, 1,58 - 1,77, 1,58 - 1,53, 1,41 - 1,36, 1,24 a 0,93 δ . CMR (CDCl₃) 173,0, 143,2, 128,5, 128,4, 128,3, 128,1, 125,8, 72,8, 60,6, 42,9, 41,3, 30,1, 17,0, 14,6 a 14,2 δ ; MS (CI, amoniak) m/z (relatívna intenzita) 282 (100), 264 (63), 247 (10), 194 (13), 172 (5), 159 (5).

Príklad 2

3-Hydroxy-3-(2-fenyletyl)hexánová kyselina (III)

Etyl-3-hydroxy-3-(2-fenyletyl)hexanoan (II, príklad 1, 200 mmol) sa rozpustil v metanole (432 ml) a pridal sa 2M hydroxid sodný (150 ml, 300 mmol). Reakčná zmes sa miešala cez noc pri 20 °C až 25 °C. Metanol sa odstránil a zvyšná vodná zmes sa okysliť kyselinou chlorovodíkovou (4 M). Požadovaný produkt sa vyextrahoval do metyl t-butyléru a vysušil nad síranom horečnatým. Zakoncentrovaním produktu sa získala požadovaná zlúčenina, TCL R_f = 0,10 (etylacetát/hexán, 30/70); NMR (CDCl₃) 7,43 - 7,13, 2,77 - 2,62, 2,06, 1,87 - 1,76, 1,63 - 1,57, 1,45 - 1,31 a 0,93 δ ; CMR (CDCl₃) 176,9, 141,9, 128,3, 125,9, 73,4, 42,7, 41,4, 40,9, 31,9, 17,0 a 14,5 δ ; MS (CI, amoniak) m/z (relatívna intenzita) 254 (100), 236 (28), 218 (3), 194 (3), 159 (5).

Príklad 3

(R)-3-Hydroxy-3-(2-fenyletyl)hexánová kyselina, (1R,2S)-norefedrinová soľ (IV)

3-Hydroxy-3-(2-fenyletyl)hexánová kyselina (III, príklad 2, 2,83 g, 11,97 mmol) upravená na metyl t-butyléter sa rozpustila v acetonitrile (15 ml). Pridal sa (1R,2S)-norefedrin (910 mg, 5,99 mmol, 0,5 ekvivalentu) a zmes sa miešala cez noc pri 20 °C až 25 °C. Približne za jednu hodinu sa začal zrážať produkt. Ďalšie ráno sa zrazenina ochladila na 0 °C 1 hodinu pred filtráciou, aby sa nazhromaždila soľ hydroxykyseliny. Koláč sa premyl acetonitrilom (9 ml, ochladený) a vysušením za zníženého tlaku sa tepla sa získal požadovaný produkt.

Táto látka (asi 1,5 g) sa vyzrážala acetonitrilom (21 ml) a zahrieva sa 30 minút pri 70 °C. Výsledný roztok sa postupne ochladil na 20 °C až 25 °C a produkt sa vyzrážal. Po 2 hodinách sa produkt pri 20 °C až 25 °C nazhromaždil vákuovou filtráciou, premyl acetonitrilom (21 ml) a vysušil pri 20 °C až 25 °C za zníženého tlaku.

Táto látka sa opäť vyzrážala acetonitrilom (21 ml) a zahrieva sa 30 minút pri 70 °C. Výsledný roztok sa postupne ochladil na 20 °C až 25 °C, čím sa produkt vyzrážal. Po 2 hodinách pri 20 °C až 25 °C sa produkt nazhromaždil vákuovou filtráciou, premyl acetonitrilom (21 ml) a vysušením pri 20 °C až 25 °C za zníženého tlaku sa získala požadovaná zlúčenina, teplota topenia = 113 °C - 117 °C; NMR (metanol) 7,41 - 7,08, 5,18, 4,98, 3,15, 2,65 - 2,60, 2,34, 1,79 - 1,73, 1,56 - 1,52, 1,43 - 1,37, 1,06 a 0,92 δ ; CMR (metanol) 181,4, 144,6, 142,2, 130,2 - 129,3, 127,6, 127,1, 74,5, 73,9, 54,0, 46,4, 43,6, 43,4, 31,9, 31,9, 18,6, 15,7 a 12,9 δ ; MS (CI, amoniak) m/z (relatívna intenzita) 388 (25), 303 (15), 254 (30), 236 (7), 152 (100); [α]_D²⁵ = 16° (c = 1,0, metanol).

Príklad 4

(R)-5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-[1-(2-fenyl)etyl]-6-propyl-2H-pyran-2-ón (VI)

(R)-3-Hydroxy-3-(2-fenyletyl)hexánová kyselina, (1R,2S)-norefedrínová soľ (IV, príklad 3, 81 g, 209 mmol) sa premenila na voľnú kyselinu, (R)-3-hydroxy-3-(2-fenyletyl)hexánovú kyselinu zrážaním soli v etylacetáte (810 ml) a pridaním kyseliny chlorovodíkovej (1 M, 810 ml). Voľná kyselina sa vyextrahovala do etylacetátu, etylacetátová vrstva sa nazhromažďila a zakoncentrovala na olej. Voľná kyselina sa potom znovu rozpustila v tetrahydrofuráne (490 ml) a roztok sa ochladil na -10 °C. Pridal sa karbonyldiimidazol (37,3 g, 230 mmol) a reakčná zmes sa miešala 2 hodiny. Pridala sa soľ monoetylmalónanu horečnatého (65,9 g, 230 mmol) a reakčná zmes sa postupne zahriala na 20 °C až 25 °C a miešala cez noc. Reakcia sa zastavila pridaním kyseliny chlorovodíkovej (1M, 490 ml) a organická vrstva sa zbierala. Organická vrstva sa premyla roztokom uhličitanu sodného a zakoncentrovala na 294 ml obsahujúcich (R)-etyl-5-hydroxy-7-fenyl-5-propylheptanoan (V). Ku koncentrovanému roztoku sa pridal roztok hydroxidu sodného (0,5M, 460 ml, 230 mmol) a výsledná zakalená zmes sa miešala cez noc pri 20 °C až 25 °C. Pridal sa metyl t-butyléter a vodná vrstva sa oddelila. Vodná fáza sa okyslila kyselinou chlorovodíkovou (4M) a produkt sa vyextrahoval do metyl t-butyléru. Vrstva metyl t-butyléru sa vysušila nad síranom sodným a zakoncentrovaním sa získala požadovaná zlúčenina, TCL R_f = 0,22 (etylacetát/hexán, 50/50); NMR ($CDCl_3$) 7,29 - 7,13, 3,39, 2,70, 2,71 - 2,62, 1,98 - 1,93, 1,74 - 1,66, 1,45 - 1,34, a 0,93 δ ; CMR ($CDCl_3$) 176,89, 167,5, 140,4, 128,6, 128,4, 128,2, 128,2, 126,3, 83,2, 60,1, 47,1, 44,3, 40,7, 40,4, 29,6, 16,8 a 14,5 δ ; MS (CI, amoniak) m/z (relatívna intenzita) 278 (100), 254 (15), 236 (15), 217 (5), 195 (5), 159 (3).

Príklad 5

(4-Fenylfenoxy)(4-chlórtiofenoxy)metán (VIII)

K suspenzii paraformaldehydu (36,24 g, 1,21 mol, 1,58 ekvivalentu) v toluéne (243 ml) sa pri 22 °C pridala vodná kyselina bromovodíková (48,5 hmotn. %, 652 ml, 5,86 mol, 7,68 ekvivalentu) s endotermou do 18 °C. Výsledný dvojfázový roztok sa zahrial na 40 °C a počas pol hodiny sa pridal roztok 4-chlórtiofenu (VII, 138,81 g, 0,960 mol, 1,26 ekvivalentu) v toluéne (116 ml), pričom sa teplota udržiavala pri 40 °C až 43 °C, a premyval sa toluénom (50 ml). Zmes sa potom zahriala na 50 °C a miešala 1 hodinu. Zmes sa ochladila na 10 °C, fázy sa odseparovali, vodná fáza sa premyla toluénom (250 ml). Nazhromaždené organické fázy sa premyli ľadovou vodou (500 ml), hexánom (350 ml) a fázy sa odseparovali. Vodná fáza sa potom premyla toluénom (200 ml) a zmiešané organické fázy sa vysušili nad síranom horečnatým a zakoncentrovaním sa získal surový brommetyltio-4-chlórbenzén (268,01 g), NMR 7,43, 7,34, 4,79 δ ; CMR 134,37, 132,05, 131,78, 129,46, 37,32 δ ; HRMS (El^+) vypočítané pre C_7H_6BrClS = 235,9063, skutočná hodnota = 235,9063.

K roztoku 4-fenylfenu (129,91 g, 0,763 mol, 1,00 ekvivalent) v DMF (400 ml) sa pri -10 °C pridal roztok t-butoxidu draselného v THF (20 hmotn. %, 429,40 g, 0,765 mol, 1,00 ekvivalent) a následne THF (50 ml), zatiaľ čo sa teplota udržiavala nižšie ako 5 °C. Zmes sa zakoncentrovala na 557 g čistej hmotnosti, pridal sa DMF (33 ml) a následne surový brommetyltio-4-chlórbenzén pripravený s voľnou exotermou od 22 °C do 70 °C. Surový brommetyltio-4-chlórbenzén sa premyl v DMF (50 ml) a výsledná zrazenina sa miešala 1/2 hodiny pri 80 °C. Zmes

sa ochladila na 22 °C a pridal sa hexán (400 ml) a voda (500 ml). Precipitát sa zhromažďil vakuovou filtráciou, premyl vodou (1500 ml) a metanolom (300 ml) a vysušením v prúde dusíka sa získala tuhá látka (251,25 g). Tuhá látka sa rozpustila v dichlórmétáne (1l), vysušila nad síranom horečnatým a premyla dichlórmétanom (200 ml). Pridaním 1,35 l metanolu sa dosiahla konštantná objemová koncentrácia (1300-1800 ml) a konečná hmotnosť bola 1344 g čistej hmotnosti. Výsledný precipitát sa získal vakuovou filtráciou pri 20 °C až 25 °C, premyl metanolom (1l) a vysušením za zníženého tlaku pri 65 °C sa získala požadovaná zlúčenina teplota topenia = 99 °C -101 °C, TCL (R_f = 0,64, etylacetát/hexán, 1/9); HPLC (rt) = 9,67 min; NMR ($CDCl_3$) 7,55 - 6,99 a 5,44 δ ; CMR ($CDCl_3$) 155,99, 140,52, 135,28, 133,48, 132,06, 129,18, 128,75, 128,24, 126,90, 126,80, 116,34, 73,15 δ ; MS (CI, NH_3) m/z (relatívna intenzita) 346 (1,7), 344 (3,5), 328 (3,8), 326 (8,1), 201 (11), 200 (100).

Príklad 6

1-Chlórmetoxy-4-fenylbenzén (IX)

K zmesi (4-fenylfenoxy)(4-chlórtiofenoxy)metánu (VIII, príklad 5, 176,45 g, 539,9 mmol) v dichlórmétáne (750 ml) sa pri 21 °C pridal roztok sulfurylchloridu (73,32 g, 543,2 mmol, 1,01 ekvivalentu) v dichlórmétáne (150 ml), pričom sa teplota udržiavala < 23 °C počas 8 minút. Zmes sa miešala 11 minút pri 20 °C a potom sa ochladila na 3 °C. Počas 10 minút sa pri 3 až 5 °C pridala zmes cyklohexánu (60,7 ml, 599 mmol, 1,11 ekvivalentu) v dichlórmétáne (100 ml), potom sa zahriala na 19 °C a miešala 10 minút. Zmes sa zakoncentrovala na 600 ml celkového objemu a pridal sa hexán (500 ml). Potom sa zmes zakoncentrovala na 500 ml celkového objemu a pridal sa hexán (300 ml). Výsledná zrazenina sa zakoncentrovala na 500 ml a pridal sa pentán (1,3 l). Zrazenina sa ochladila na -50 °C, vakuovou filtráciou sa získal precipitát, premyl pentánom pri -30 °C (700 ml) a vysušením sa získala tuhá látka (115,28 g). Časť tuhej látky (110,34 g) sa rozpustila v dichlórmétáne (200 ml). Pridal sa hexán (1l) a zmes sa zakoncentrovala na 949 g. Pridal sa hexán (500 ml), zrazenina sa ochladila na -30 °C, precipitát sa nazhromažďil vakuovou filtráciou, premyl hexánom (300 ml) a vysušením sa získala požadovaná zlúčenina, teplota topenia = 67 - 70 °C; TLC R_f = 0,68 (etylacetát/hexán, 8/92); HPLC (rt) = 6,45 min.; NMR 7,80 - 7,13 a 5,89 δ ; CMR ($CDCl_3$) 155,03, 140,34, 136,49, 128,78, 128,35, 127,10, 126,88, 116,39 a 77,16 δ ; HRMS (El^+) vypočítané pre $C_{13}H_{11}ClO$ = 218,0498, skutočná hodnota = 218,0493.

Príklad 7

(R)-(4-Fenylfenoxy)metyl-3-(2-fenyletyl)-3-[(4-fenylfenoxy)metoxy]hexánoan (X)

K suspenzii (R)-3-hydroxy-3-(2-fenyletyl)hexánovej kyseliny (-)-norefedrínovej soli (IV, príklad 4, 25,04 g, 64,62 mmol) vo vode (185 ml) a MTBE (185 ml) sa pri 20 °C až 25 °C pridala vodná kyselina chlorovodíková (37,5 hmotn. %, 7,51 g, 77,24 mmol, 1,20 ekvivalentu), s upraveným pH v rozmedzí od 8,04 do 1,30. Fázy sa odseparovali a vodná fáza sa premyla MTBE (185 ml). Organická fáza sa vysušila nad síranom horečnatým a zakoncentrovala. Ku koncentrátu sa potom pridal toluén (77 ml), N,N-diizopropyletylamín (96 ml, 551 mmol, 8,53 ekvivalentu) a 1-chlórmetoxy-4-fenylbenzén (IX, príklad 6, 71,88 g, 328,68 mmol, 5,09 ekvivalentu). Zmes sa potom zahriala na 110 °C a miešala 5 hodín pri 110 °C až 117 °C. Zmes sa ochladila na 65 °C a pridal sa metanol (800 ml). Výsledná zrazenina sa ochladila na -30 °C, vakuovou filtráciou sa získal

produkt, premyl metanolom (200 ml) a vysušením sa získal surový produkt. Analytická vzorka sa získala chromatografiou (etylacetát/hexán) a následnou kryštalizáciou sa získala požadovaná zlúčenina, teplota topenia = 104,0 - 105,5 °C; TLC R_f = 0,50 (15% etylacetát/hexán); HPLC t_r = 13,8 minút; NMR ($CDCl_3$) 7,51 - 7,04, 5,78, 5,32, 2,75, 2,64 - 2,58, 2,03 - 1,97, 1,78 - 1,72, 1,41 - 1,28 a 0,86 δ ; CMR ($CDCl_3$) 169,38, 157,14, 156,14, 142,04, 140,71, 140,41, 135,85, 134,56, 128,75, 128,68, 128,35, 128,29, 126,97, 126,81, 126,81, 126,73, 125,78, 116,13, 87,34, 85,20, 80,40, 41,19, 38,80, 38,61, 29,73, 16,74, 14,35 δ ; MS (Cl, NH_3) m/z (relatívna intenzita) 620 (1,7), 619 (7,8), 618 (19), 418 (13), 266 (100); $[\alpha]^{25}_D$ = -4° (C = 1,0, dichlórmetán).

Príklad 8

(R)-3-(2-Fenyletyl)-3-[(4-fenylfenoxy)methoxy]hexánol (XI)

K suspenzii surového (R)-4-fenylfenoxy)metyl-3-(2-fenyletyl)-3-[(4-fenylfenoxy)methoxy]hexanoanu (X, príklad 7, 56,5 hmotn. %, 49,32 g, 46,38 mmol) v toluéne (500 ml) sa pridal roztok diizobutylaluminiumhydridu v toluéne (1,52 M, 85 ml, 129,2 mmol, 2,79 ekvivalentu), pričom sa teplota udržiavala pri -20 °C. Zmes sa pomaly počas 2,5-hodiny ohriala na 1 °C a potom sa pol hodiny miešala. Pridal sa acetón (8,0 ml, 108,5 mmol, 2,34 ekvivalentu) a zmes sa pomaly pridala do 18 °C roztoku monohydrátu kyseliny citrónovej (136 g, 647,2 mmol, 14,0 ekvivalentu) vo vode (433 ml) s kontrolovanou exotermou na 28 °C za premývania toluénom (100 ml). Zmes sa miešala 1,5-hodiny pri 20 °C až 25 °C a nerozpustné časti sa odstránili vakuovou filtráciou a premytím toluénom. Fázy sa vo filtráte odseparovali a vodná fáza sa premyla toluénom (2x300 ml). Organické fázy sa vysušili nad síranom horečnatým a potom sa premyli hydroxidom sodným (0,5M, 2x500 ml). Organické fázy sa zakoncentrovali na 137 g čistej hmotnosti a pridal sa metanol (250 ml). Výsledná zrazenina sa zakoncentrovala a pridal sa metanol (250 ml). Zmes sa opäť zakoncentrovala a pridal sa metanol (250 ml). Zrazenina sa ochladila na -60 °C a nerozpustné časti sa odstránili filtráciou. Filtrát sa zakoncentroval na 60 g čistej hmotnosti, pridal sa hexán (500 ml) a zmes sa zakoncentrovala na 22 g čistej hmotnosti. Pridal sa hexán (500 ml) a zmes sa zakoncentrovala na 40 g čistej hmotnosti. Pridal sa dichlórmetán (25 ml) a následne sa pomaly pridal hexán (500 ml) a pentán (250 ml) pri ochladení na -55 °C. Produkt sa nazhromaždil vakuovou filtráciou, premyl pentánom (200 ml) a vysušením v prúde dusíka sa získal požadovaný produkt. Analytická vzorka sa získala chromatografiou (etylacetát/hexán) a následnou kryštalizáciou (dichlórmetán/hexán) sa získala požadovaná zlúčenina, teplota topenia = 49 - 53 °C; TLC R_f = 0,14 (15 % etylacetát/hexán); HPLC t_r = 9,18 min.; NMR ($CDCl_3$) 7,56 - 7,07, 5,36, 3,76 - 3,74, 2,63 - 2,58, 1,94 - 1,88, 1,70 - 1,65, 1,38 - 1,30, 0,93 δ ; CMR ($CDCl_3$) 157,05, 142,25, 140,73, 134,68, 128,70, 128,42, 128,29, 128,21, 126,76, 125,85, 116,07, 87,05, 81,85, 58,89, 38,77, 38,60, 38,23, 29,90, 17,04, 14,62 δ ; MS (Cl, NH_3) m/z (relatívna intenzita) 423 (2,3), 423 (2,3), 422 (9,9), 252(100) $[\alpha]^{25}_D$ = 6° (C = 1,0, dichlórmetán).

Príklad 9

(R)-3-(2-Fenyletyl)-3-[(4-fenylfenoxy)methoxy]hexanal (XII)

K zmesi surového (R)-3-(2-fenyletyl)-3-[(4-fenylfenoxy)methoxy]hexanolu (XI, príklad 8, 91,1 hmotn. %, 15,40 g, 34,68 mmol) v dichlórmetáne (47 ml) sa pri 0 °C

pridal roztok bromidu draselného (0,4057 g, 3,409 mmol, 0,098 ekvivalentu) a uhličitanu sodného (1,557 g, 18,53 mmol, 0,53 ekvivalentu) vo vode (20,05 ml) a následne 4-hydroxy-2,2,6,6-tetrametyl-piperidinyloxy, voľný radikál (0,3060 g, 1,776 mmol, 0,051 ekvivalentu). Pomocou lineárneho čerpadla sa potom počas jednej hodiny pridal vodný hypochlórnan sodný (13,4 hmotn. %, 26,6 ml, 47,88 mmol, 1,38 ekvivalentu), pričom sa teplota udržiavala v rozmedzí 1 °C až 5 °C. Potom sa pridal roztok pentahydrátu tiosíranu sodného (0,5182 g, 2,088 mmol, 0,0602 ekvivalentu) vo vode (14 ml). Fázy sa pri 0 °C odseparovali a vodná fáza sa premyla 2x50 ml dichlórmetánu. Organické fázy sa ihneď prefiltrovali cez magnezol (50, 25 g) a premyli dichlórmetánom (400 ml). Extrakty sa zakoncentrovali na olej (30 g) a pridal sa hexán (500 ml). Zmes sa zakoncentrovala na 250 g čistej hmotnosti a pridal sa hexán (100 ml). Zmes sa zakoncentrovala na 186 g čistej hmotnosti a pridal sa pentán (300 ml). Výsledná zrazenina sa ochladila na -50 °C a získala vakuovou filtráciou, premytím pentánom (100 ml) ochladeným na -50 °C a vysušením sa získala tuhá látka vo forme analyticky čistej požadovanej zlúčeniny, teplota topenia = 47,0 °C - 48,5 °C; TLC R_f = 0,41 (etylacetát/hexán, 10/90); HPLC t_r = 10,95 min.; NMR ($CDCl_3$) 9,79, 7,53, 7,40, 7,26, 7,20 - 7,08, 5,40, 2,67, 2,65 - 2,56, 1,99, 1,76, 1,38, 0,93 δ ; CMR ($CDCl_3$) 201,83, 156,90, 141,69, 140,68, 134,82, 128,72, 128,47, 128,29, 128,24, 126,77, 125,99, 116,03, 87,19, 80,36, 50,14, 39,21, 39,14, 29,74, 16,86, 14,45 δ ; MS (Cl, NH_3) m/z (relatívna intenzita) 420 (3,5), 220 (100); $[\alpha]^{25}_D$ = 14° (c = 1,0, dichlórmetán).

Príklad 10

(3S),(7R)-4-Karbomethoxy-3-(3-nitrofenyl)-7-(2-fenyletyl)-7-[(4-fenylfenoxy)methoxy]dekan-5-ol (zmes diastereomérov na C-4 a C-5) (XIV)

K zmesi (S)-metyl-3-(3-nitrofenyl)pentanoanu známeho tiež ako metylester (S)-3-(3-nitrofenyl)pentánovej kyseliny (XIII, príprava 6, 3,78 g, 15,932 mmol) v THF (55 ml) sa pri -80 °C počas 7 minút pridal roztok hexametyldisilazidu sodného v THF (0,935 M, 17,5 ml, 16,36 mmol, 1,027 ekvivalentu), pričom sa teplota udržiavala pri -80 °C až -85 °C. Výsledná zmes sa potom zahriala na -74 °C a miešala 18 minút pri -74 °C až -76 °C. Zmes sa ochladila na -90 °C a počas 10 minút sa pridal roztok (R)-3-(2-fenyletyl)-3-[(4-fenylfenoxy)methoxy]hexanal (XII, príklad 9, 6,50 g, 16,147 mmol, 1,013 ekvivalentu) v THF, pričom sa teplota udržiavala pri -85 °C až -90 °C, a zmes sa premyla v THF (20 ml). Zmes sa potom zahriala na -71 °C, pridal sa nasýtený vodný roztok chloridu sodného (90 ml) a MTBE (90 ml) a zmes sa zahriala na 20 °C až 25 °C. Fázy sa odseparovali a vodná fáza sa premyla MTBE (90 ml). Extrakty sa vysušili nad síranom horečnatým a zakoncentrovali na olej. Chromatografiou (etylacetát/hexán) sa získala analytická vzorka požadovanej zlúčeniny, TLC R_f = 0,16, 0,24 (etylacetát/hexán, 10/90); HPLC t_r = 12,52, 12,68, 12,79 min.; MS (elektrosprej, acetát sodný) m/z (relatívna intenzita) 662,5 (100).

Príklad 11

(3S),(7R)-4-Karbomethoxy-3-(3-nitrofenyl)-7-(2-fenyletyl)-7-[(4-fenylfenoxy)methoxy]dekan-5-ón (zmes diastereomérov na C-4)

K základnej zmesi pyridinium chlórchrómanu (16,099 g, 74,685 mmol, 5,44 ekvivalentu), acetátu sodného (6,984 g, 85,14 mmol, 6,20 ekvivalentu) a florisilu (5,181 g) sa pridal roztok (3S),(7R)-4-karbomethoxy-3-(3-nitrofenyl)-7-(2-fenyletyl)-7-[(4-fenylfenoxy)methoxy]dekan-5-ol (XIV,

priklad 10, 11, 12 g, 79,0 hmotn. %), pričom sa teplota udržiavala nižšia než 11 °C. Zmes sa zahriala na 21 °C a miešala 20 hodín pri 20 °C až 25 °C. Výsledná zrazenina sa prefiltrovala cez magnezol (47,7 g) a premyla dichlórmetánom (375 ml). Filtrát sa zakoncentroval na olej. Analytická vzorka požadovanej zlúčeniny sa získala chromatograficky (etylacetát/hexán): TLC R_f = 0,34 (etylacetát/hexán, 10/90); HPLC t_r = 13,02, 13,23 minút; NMR ($CDCl_3$) 8,05 - 8,01, 7,60 - 7,00, 5,37, 5,21, 4,03, 3,94, 3,75, 3,58 - 3,43, 3,39, 2,96, 2,78 - 1,37, 1,20, 0,91, 0,71 - 0,61, δ ; CMR ($CDCl_3$) 200,89, 200,60, 168,29, 167,81, 157,10, 157,05, 148,38, 148,30, 143,58, 143,32, 141,99, 141,93, 140,73, 140,69, 135,29, 135,01, 134,78, 129,38, 129,23, 128,75, 128,45, 128,36, 128,23, 126,77, 125,91, 125,80, 122,96, 122,80, 122,04, 122,00, 116,16, 87,14, 86,92, 80,93, 80,44, 66,34, 65,92, 52,79, 52,35, 49,02, 48,62, 46,28, 46,20, 38,70, 38,51, 38,43, 37,99, 30,10, 29,52, 26,92, 26,71, 16,64, 16,39, 14,39, 14,16, 11,81, 11,58; MS (Cl, amoniak) m/z (relatívna intenzita) 656 (2,8), 655 (6,1), 136 (100).

Priklad 12

(3S),(7R) 4-Karbometoxy-7-hydroxy-3-(3-nitrofenyl)-7-(2-fenyletyl)-dekan-5-ón (zmes diastereomérov na C-4) (XVI)

K zmesi (3S),(7R) 4-karbometoxy-3-(3-nitrofenyl)-7-(2-fenyletyl)-7-[(4-fenylfenoxy)-metoxy]dekan-5-ón (XV, príklad 11, 9,14 g, 83,7 hmotn. %, 11,995 mmol) v THF (20 ml) sa pri 23 °C pridal roztok kyseliny sírovej v metanole (0,524 M, 20 ml, 10,48 mmol, 0,87 ekvivalentu). Zmes sa potom nechala stáť 22 hodín pri teplote 23 °C, potom sa pridal roztok uhličitanu sodného (3,52 g, 41,90 mmol, 3,49 ekvivalentu) vo vode (50 ml) a následne MTBE (50 ml). Fázy sa odseparovali a vodná fáza sa premyla MTBE (30 ml). Zhromaždené organické zvyšky sa premyli pri 5 °C vodným hydroxidom sodným (0,5 M, 2×50 ml), potom vodou (2×10 ml) a potom dvakrát zmesou nasýteného vodného chloridu amónneho (15 ml) a vodou (35 ml). Organické fázy sa vysušili nad síranom horečnatým a zakoncentrovali na olej. Analytická vzorka požadovanej zlúčeniny sa získala chromatograficky (etylacetát/hexán): TLC R_f = 0,39 (etylacetát/hexán, 25/75); HPLC t_r = 8,15, 8,50 min.; NMR ($CDCl_3$) 8,15 - 7,85, 7,48 - 7,01, 3,99, 3,92, 3,78, 3,50 - 3,39, 3,38, 3,32 - 1,21, 0,82 a 0,74 - 0,67 δ ; CMR ($CDCl_3$) 205,20, 204,99, 168,00, 167,46, 148,38, 143,10, 142,04, 141,97, 135,23, 134,99, 129,47, 129,33, 128,46, 128,41, 128,28, 128,18, 125,85, 122,82, 122,58, 122,17, 73,83, 73,49, 66,63, 66,36, 52,92, 52,50, 50,79, 50,60, 46,25, 46,17, 41,57, 41,01, 40,83, 30,03, 29,60, 26,95, 17,05, 16,90, 14,55, 14,43, 11,74 a 11,47 δ .

Priklad 13

[3 α (R),6(R)]5,6-Dihydro-4-hydroxy-3-[1-(3-nitrofenyl)propyl]-6-[1-(2-fenyl)etyl]-6-propyl-2H-pyran-2-ón (XVII)

K surovému (3S),(7R) 4-karbometoxy-7-hydroxy-3-(3-nitrofenyl)-7-(2-fenyletyl)-dekan-5-ónu (zmes diastereomérov na C-4) (XVI, príklad 12, 73,3 hmotn. %, 3,740 g, 6,018 mmol) sa pridal 4 °C vodný roztok hydroxidu sodného (1M, 11,4 ml, 11,4 mmol, 1,89 ekvivalentu) v metanole (35 ml) a premyl sa metanolom (45 ml), pričom sa teplota udržiavala nižšia než 5 °C. Zmes sa dôkladne miešala do rozpustenia väčšej časti surového oleja, a potom sa mierne miešala 67 hodín pri 0 °C až 5 °C. Zmes sa ochladila na -5 °C a pridal sa hexán (90 ml). Fázy sa pri teplote < 5 °C odseparovali, organická fáza sa pri teplote < 5 °C premyla zmesou metanolu (50 ml) a vody (7 ml). pH nazhromažde-

nej vodnej fázy sa pri teplote < 5 °C upravilo kyselinou octovou (1,52 g, 25,31 mmol, 4,21 ekvivalentu) do rozmedzia od 12,55 do 6,24. Vodná fáza sa zakoncentrovala, vyextrahovala dichlórmetánom (2×40 ml), vysušila nad síranom horečnatým a zakoncentrovaním sa získal surový produkt. K vzorke surového produktu (0,401 g) sa pridal éter (1,0 ml). Výsledná zrazenina sa ochladila na -30 °C, precipitát sa zhromaždil vákuovou filtráciou, premyl vychladeným éterom, vysušil v prúde dusíka, a tým sa získala požadovaná zlúčenina, TLC R_f = 0,49 (etylacetát/hexán, 1/1); HPLC t_r = 6,93 min.; NMR ($CDCl_3$ / CD_3OD , 1/1) 8,08, 7,80, 7,56, 7,22, 7,07 - 6,88, 3,98, 3,33-3,30, 2,50-2,37, 1,92-1,70, 1,58 - 1,50, 1,22 - 1,14 a 0,72 δ ; CMR ($CDCl_3$, CD_3OD , 1/1) 169,05, 166,66, 148,66, 147,79, 141,99, 135,30, 129,21, 129,02, 128,70, 126,55, 123,51, 121,23, 105,13, 81,39, 42,58, 40,39, 40,09, 36,76, 30,38, 24,95, 17,44, 14,54 a 13,04 δ .

Priklad 14

[3 α (R),6(R)]3-[1-(3-Aminofenyl)propyl]-5,6-dihydro-4-hydroxy-6-[1-(2-fenyl)etyl]-6-propyl-2H-pyran-2-ón (XVIII)

K roztoku [3 α (R),6(R)]5,6-dihydro-4-hydroxy-3-[1-(3-nitrofenyl)propyl]-6-[1-(2-fenyl)etyl]-6-propyl-2H-pyran-2-ónu (XVII, príklad 13, 0,6993 g, 1,65 mmol,) v THF (50 ml) sa pridal paládium na uhlíku (5 %, 50 % vlhkosť, 0,2574 g, 0,06048 mmol, 0,0366 ekvivalentu) a zmes sa hydrogenovala pri tlaku 345 kPa 21 hodín na Parrovej trepačke. Pridal sa celit (2,07 g), katalyzátor sa odstránil vákuovou filtráciou a premyl THF. Zakoncentrovaním filtrátu sa získala požadovaná zlúčenina, TLC R_f = 0,45 (etylacetát/hexán, 1/1); HPLC t_r = 5,18 minút.

Priklad 15

[R-(R*,R*)]-N-[3-[1-[5,6-Dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-(2-fenyletyl)-6-propyl-2H-pyran-3-yl]propyl]fenyl]-5-(trifluórmetyl)-2-pyridínsulfónamid (XIX)

K zmesi [3 α (R),6(R)]3-[1-(3-aminofenyl)propyl]-5,6-dihydro-4-hydroxy-6-[1-(2-fenyl)etyl]-6-propyl-2H-pyran-2-ónu (XVIII, príklad 14, surových 0,555 g, 1,378 mmol vychádzajúci z uvedených zlúčenín XIX), v dichlórmetáne (3,10 ml), DMSO (0,100 ml, 1,409 mmol, 1,02 ekvivalentu) a pyridínu (0,56 ml, 6,92 mmol, 5,02 ekvivalentu) sa počas dvoch hodín pridal surová zmes 5-(trifluórmetyl)-2-pyridínsulfonylechloridu v dichlórmetáne, pripravená skôr (5,23 ml ~ 2,3 mmol na báze tiolu, ~ 1,7 ekvivalentu) pri -25 °C až -30 °C pri titracii zmesi 5-(trifluórmetyl)-2-pyridínsulfonylechloridu do bodu ekvivalencie podľa HPLC - 1,4 % zvyškové oblasti [3 α (R),6(R)]3-[1-(3-aminofenyl)propyl]-5,6-dihydro-4-hydroxy-6-[1-(2-fenyl)etyl]-6-propyl-2H-pyran-2-ón (XVIII, príklad 14). Pridal sa vodná kyselina chlorovodíková (1M, 6,2 ml, 6,2 mmol, 4,50 ekvivalentu), pridal sa etylacetát (5,2 ml) a fázy sa odseparovali. Vodná fáza sa premyla dichlórmetánom (10 ml) a získané organické fázy sa vysušili nad síranom horečnatým a zakoncentrovali. Tento koncentrát sa umiestnil na silikagelovú kolónu (9,76 g silikagelu) naplnenú zmesou etylacetát/hexán (10/90) a produkt sa eluoval zmesou etylacetát v hexáne (50 ml 10 %, 100 ml 20 %, 100 ml 30 % a 50 ml 40 %). Eluent sa pozbieral a zakoncentroval na olej pomocou etylacetátu (premytie). Pridal sa etylacetát (5,2 ml) a produkt precipitoval pomalým pridaním heptánu (15 ml). Výsledná zrazenina sa ochladila na -30 °C, precipitát sa nazhromaždil vákuovou filtráciou, premyl zmesou etylacetátu (1 ml) a heptánu (4 ml) vychladenou na -30 °C a vysušil v prúde dusíka na požadovanú zlúčeninu, teplota topenia = 86 °C až 89 °C; TLC R_f = 0,66 (etylacetát/hexán,

50/50); NMR (CD₃OD) 8,94, 8,19, 8,02, 7,25 - 6,97, 3,93, 2,68 - 2,52, 2,15 - 2,09, 1,96 - 1,64, 1,33, 0,88 a 0,83 δ ; CMR (CD₃OD) 169,9, 167,0, 161,6, 148,1, 147,6, 142,8, 137,7, 137,0, 130,1, 129,5, 129,3, 127,0, 126,1, 124,2, 122,6, 120,3, 106,2, 81,9, 43,6, 40,5, 40,5, 37,4, 30,9, 25,8, 17,9, 14,7 a 13,3 δ ; MS (CI, amoniak) m/z (relatívna intenzita) 621 (1,7), 620 (5,4), 604 (1,1), 603 (3,4), 411 (12), 394 (12), 148 (100); IR (suspensia) 1596, 1413, 11359, 1326, 1177, 1149, 1074 a 720 cm⁻¹ (rovnaká forma tuhej látky ako kontrola).

Príklad 16

[3 α (R),6(R)]5,6-Dihydro-4-hydroxy-3-[(Z)-1-(3-nitrofenyl)propenyl]-6-[1-(2-fenyl)etyl]-6-propyl-2H-pyran-2-ón (XXV, hlavná zložka) a [3 α (R),6(R)]-5,6-dihydro-4-hydroxy-3-[(E)-1-(3-nitrofenyl)propenyl]-6-[1-(2-fenyl)etyl]-6-propyl-2H-pyran-2-ón (XXV, vedľajšia zložka) (6R)-5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-[1-(2-fenyl)etyl]-6-propyl-2H-pyran-2-ón (VI, príklad 4, 50,0 g, 187 mmol) sa zmiešal s m-nitropropiofenónom (33,5 g, 187,2 mmol) a 375 ml THF. Pridal sa pyridín (31,0 ml, 374 mmol) a výsledná zmes sa miešala a chladila na teplotu nižšiu než -5 °C. Pridaním chloridu titaničitého (31 ml, 280 mmol) k 80 ml toluénu sa pripravil roztok a tento roztok sa pridal k zmesi za kontroly reakčnej teploty, aby nepresiahla 10 °C. Toluénom (15 ml) sa prepláchol zvyšný roztok chloridu titaničitého a po tomto pridaní sa reakčná zmes zahriala na 35 °C až 45 °C a nechala sa pri tomto teplotnom rozsahu počas 16 hodín. Reakčná zmes sa ochladila na 0 °C a pridala sa voda (200 ml) v jednej dávke. Zmes sa miešala až do rozpustenia tuhej látky. Zmes sa potom zahriala na najmenej 15 °C a potom sa premiestnila do deličky s použitím vody (250 ml) a etylacetátu (500 ml) na zriedenie zmesi. Vodná vrstva sa odseparovala, odstránila, vyextrahovala etylacetátom (150 ml) a odstránila. Primárna organická vrstva sa premyla v nasledujúcom poradí kyselinou chlorovodíkovou (1M, 2 x 150 ml), vodou (150 ml) a nasýteným uhličitanom sodným (150 ml). Každé premytie sa extrahovalo pred použitím extraktom etylacetátu (150 ml). Primárna organická vrstva a extrakt sa zmiešali a zakonzentrovaním za zníženého tlaku sa získal koncentrát. Koncentrát sa potom rozpustil v dichlórmetáne (350 ml). Tento roztok sa extrahoval celkom 500 ml 1M hydroxidu sodného (4 x 50 ml, potom 3 x 100 ml). Zmiešané vodné extrakty sa premyli celkom 500 ml dichlórmetánu (4 x 50 ml, potom 3 x 100 ml) a potom sa zmiešali s kyselinou chlorovodíkovou (3 M, 150 ml). Okyslená zmes sa extrahovala dichlórmetánom (400 ml, potom 6 x 100 ml), nazhromaždené organické extrakty sa premyli vodou (200 ml) a fyziologickým roztokom (200 ml). Po následnom vysušení pomocou bezvodého síranu sodného sa zmes prefiltrovala cez magnezolovú podušku a zakonzentrovaním za zníženého tlaku sa získala zmes požadovaných zlúčenín, TLC R_f = 0,18 pre (Z)-izomér, 0,28 pre (E)-izomér (etylacetát/hexán, 1/1); δ ; CMR (CDCl₃) 166,93, 166,53, 148,27, 142,53, 142,39, 140,96, 132,23, 132,12, 131,82, 131,74, 129,87, 129,12, 128,55, 128,14, 126,16, 121,67, 120,56, 101,09, 81,77, 39,78, 35,23, 29,73, 16,91, 15,75, 15,69 a 14,23 δ ; MS (CI + NH₃) m/z (relatívna intenzita) 439 (100), 422 (18), 409 (9), 392 (9), 278 (9), 194 (10), 136 (9).

Príklad 17

[3 α (R),6(R)]5,6-Dihydro-4-hydroxy-3-[1-(3-nitrofenyl)propyl]-6-[1-(2-fenyl)etyl]-6-propyl-2H-pyran-2-ón (XVII)
[3 α (R),6(R)]5,6-Dihydro-4-hydroxy-3-[(Z)-1-(3-nitrofenyl)propenyl]-6-[1-(2-fenyl)etyl]-6-propyl-2H-pyran-2-

-ón (XXV, príklad 16, 4,24 g, 10 mmol) sa zmiešal s [(1,5-cykloooktadién)ródium(I)-1,2-bis-(2R,5R)-dimetyl-fosfolan)benzén]tetrafluórboritanom (6,0 mg, 0,01 mmol) v inertnej atmosfére a rozpustil v 20 ml v odkysličenom metanole. Atmosféra sa zmenila za vodíkovú pri tlaku 552 kPa alebo viac, reakčná zmes sa zahriala na 55 °C a miešala 24 hodín. Potom sa reakčná zmes ochladila na 20 °C až 25 °C a vodík sa nahradil inertnou atmosférou. Reakčná zmes sa zakonzentrovala za zníženého tlaku a kryštalizáciou zvyšku zo zmesi metanol/voda (3/1) sa získala požadovaná zlúčenina TLC R_f = 0,49 (etylacetát/hexán, 1/1); HPLC rt = 6,93 min.; NMR (CDCl₃/CD₃OD, 1/1) 8,08, 7,80, 7,56, 7,22, 7,07 - 6,88, 3,98, 3,33 - 3,30, 2,50 - 2,37, 1,92 - 1,70, 1,58 - 1,50, 1,22 - 1,14, 0,76 a 0,72 δ ; CMR (CDCl₃/CD₃OD, 1/1) 169,05, 166,66, 148,66, 147,79, 141,99, 135,30, 129,21, 129,02, 128,70, 126,55, 123,51, 121,23, 105,13, 81,39, 42,58, 40,39, 40,09, 36,76, 30,38, 24,95, 17,44, 14,54 a 13,04 δ .

Príklad 18

(6R)-5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-[1-(2-fenyl)etyl]-6-propyl-2H-pyran-2-ón (CVI)

(R)-3-Hydroxy-3-(2-fenyletyl)hexánová kyselina, (1R,2S)-norefedrínová soľ (CIV, 180 g; 486 mmol) sa premenila na (R)-3-hydroxy-3-(2-fenyletyl)hexánovú kyselinu zrazením soli v dichlórmetáne (1100 ml) a pridaním kyseliny chlorovodíkovej (2M, 720 ml). Voľná kyselina sa vyextrahovala do dichlórmetánu a zmes sa azeotropicky vysušila destiláciou za atmosférického tlaku s ďalším pridaním dichlórmetánu (700 ml celkového objemu). Zmes voľnej kyseliny (350 ml) sa pridala k zrazenine karbonyldiimidazolu (90,5 g, 558 mmol) v dichlórmetáne (80 ml) a pyridínu (210 ml) pri -10 °C až 0 °C. Zmes sa zahriala na 0 °C a miešala 1 hodinu.

Pridaním acetónovej zrazeniny monoylesteru malónanu draselného (144 g, 846 mmol v 350 ml acetóne) k suspenzii chloridu horečnatého (72 g, 756 mmol), ktorá bola pripravená pomalým pridaním acetónu (250 ml) k suspenzii chloridu horečnatého v dichlórmetáne (100 ml), sa pripravila zrazenina horečnatej soli monoylesteru malónanu. Príprava malónanovej soli sa dokončila atmosférickou destiláciou na objem 350 ml.

Zmes (R)-3-hydroxy-3-(2-fenyletyl)hexanoyl imidazolu po aktivácii karbonyldiimidazolom sa pridala k zrazenine etylmalónanu horečnatého pri 10 °C až 20 °C. Zmes sa zahriala na 20 °C až 25 °C a miešala približne 16 hodín. Reakcia sa zastavila pridaním kyseliny chlorovodíkovej (5M, 850 ml). Pridal sa dichlórmetán (125 ml) a fázy sa odseparovali. Produkt obsahujúci organickú vrstvu sa premyl kyselinou chlorovodíkovou (1M, 400 ml) a potom roztokom nasýteného uhličitanu sodného (500 ml). Organická fáza sa zakonzentrovala vo vákuu na približne 200 ml, pridal sa metanol (700 ml) a zakonzentrovanie za vákuu pokračovalo na konečný objem 150 ml. K metanolovému roztoku (R)-etyl-5-hydroxy-3-oxo-5-(2-fenyletyl)oktanoanu sa pridal metanolový roztok hydroxidu draselného (59,5 g 85%; 902 mmol rozpustený v 200 ml metanole) pri 15 °C až 20 °C. Zmes sa miešala 16 hodín pri 20 °C. Pridala sa voda (350 ml) a produkt obsahujúci vodnú vrstvu sa premyl dvakrát metyl t-butyl éterom (350 ml na každé premytie). Vodná fáza sa okysliila kyselinou chlorovodíkovou (6M, 220 ml) a produkt sa vyextrahoval toluénom (550 ml). Toluénová zmes sa premyla vodou (150 ml) a zakonzentrovala za zníženého tlaku na 200 ml. Produkt vykryštalizoval pridaním rozvetveného oktánu (približne 400 ml v dvoch častiach, medzi pridaniami sa objavila kryštalizácia). Produkt sa izoloval vákuovou filtráciou za chladenia, premyl rozvet-

veným oktánom a vysušením pri 20 °C až 25 °C sa získala požadovaná zlúčenina.

Príklad 19

5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-[1-(4-substituovaný)fenyl]etyl]-6-izopropyl-2H-pyran-2-ón (CVI)

Požadovaná zlúčenina sa získala podľa všeobecného postupu príkladov 1 až 4 za uskutočnenia nezásadných obmien z východiskového 4-hydroxy-, 4-amino-, 4-monoalkylamino alebo 4-dialkylamino-fenyl-2-metyl-3-pentanónu (CI).

Príklad 20

(6S)-5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-[1-(2-fenyl)etyl]-6-fenyl-2H-pyran-2-ón (CVI)

Požadovaná zlúčenina sa získala podľa všeobecného postupu príkladov 1 až 4 za uskutočnenia nezásadných obmien z východiskového 1,3-difenyl-1-propanónu (CI).

Príklad 21

t-Butyl-3-hydroxy-3-(2-fenyletyl)hexanoan (II)

Požadovaná zlúčenina sa získala podľa všeobecného postupu v príklade 1 za uskutočnenia nezásadných obmien z východiskového t-butylacetátu namiesto etylacetátu. Výhodnejšie je použitie t-butylacetátu.

Schéma A

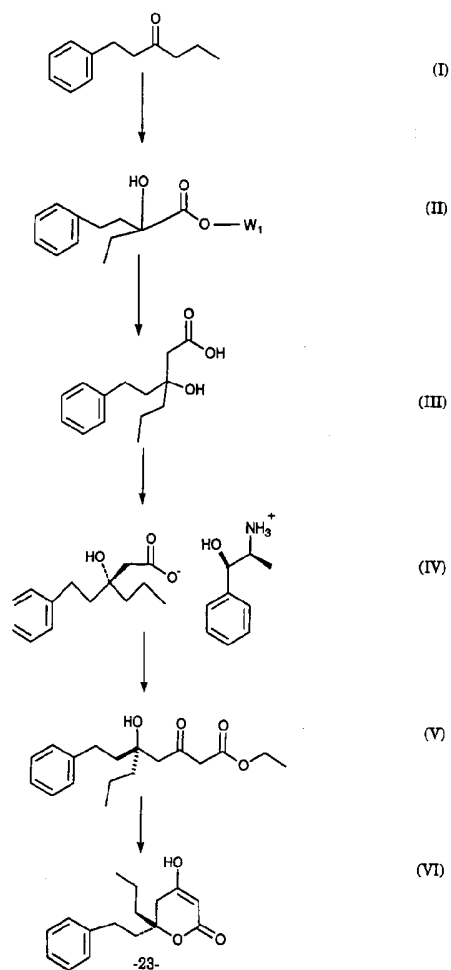


Schéma B

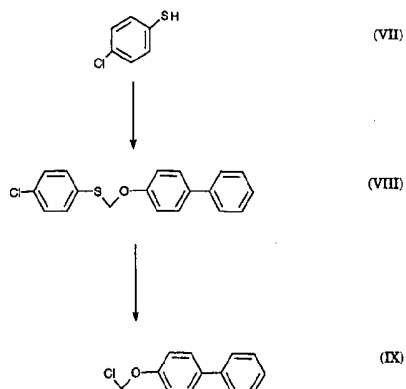


Schéma C

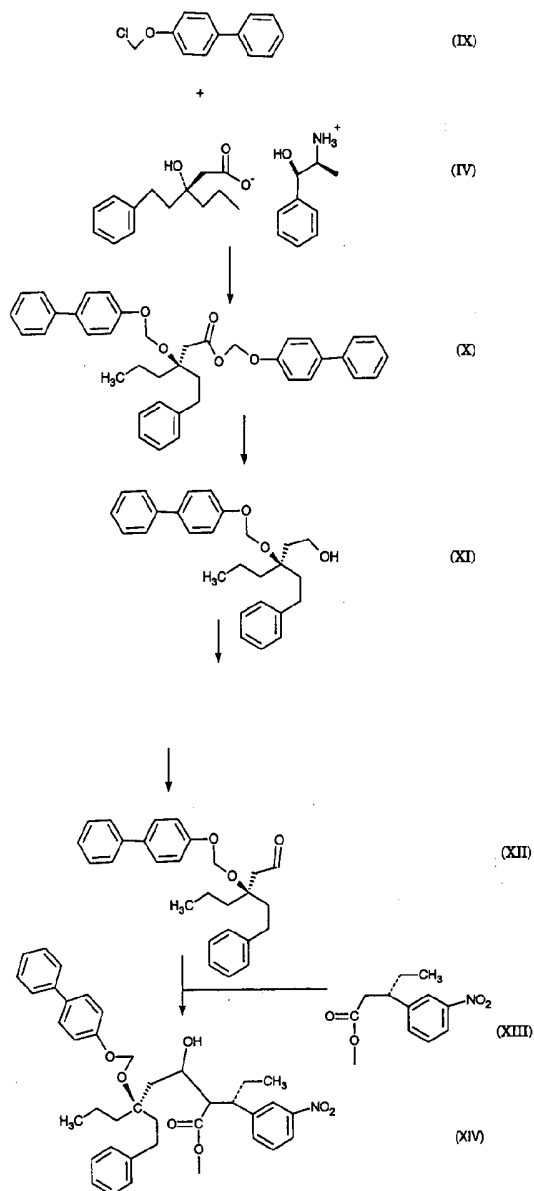


Schéma D

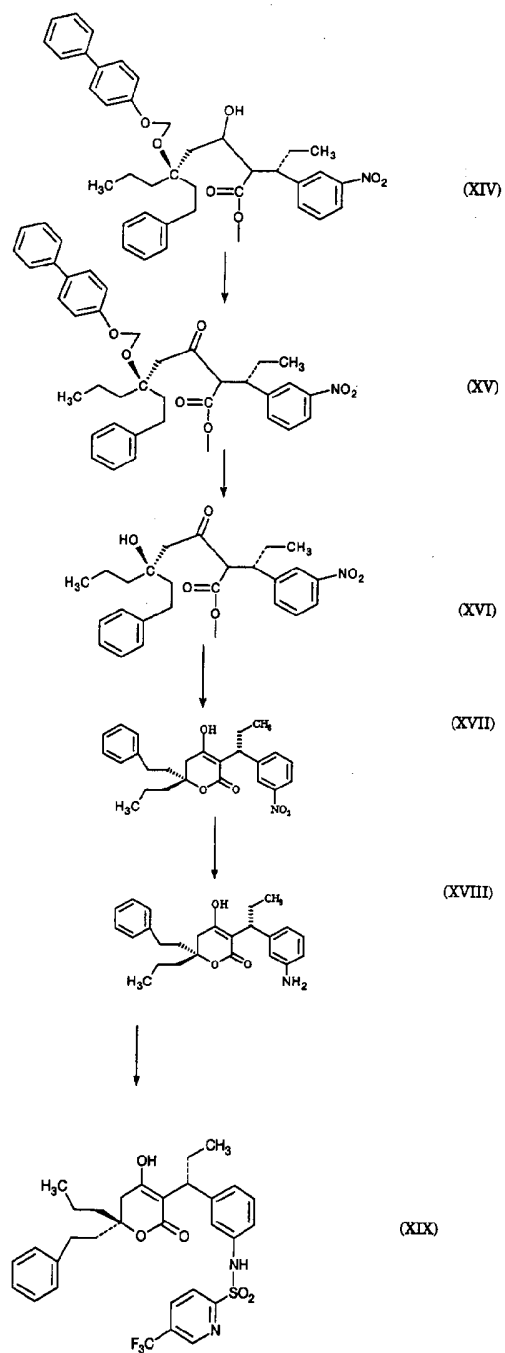


Schéma E

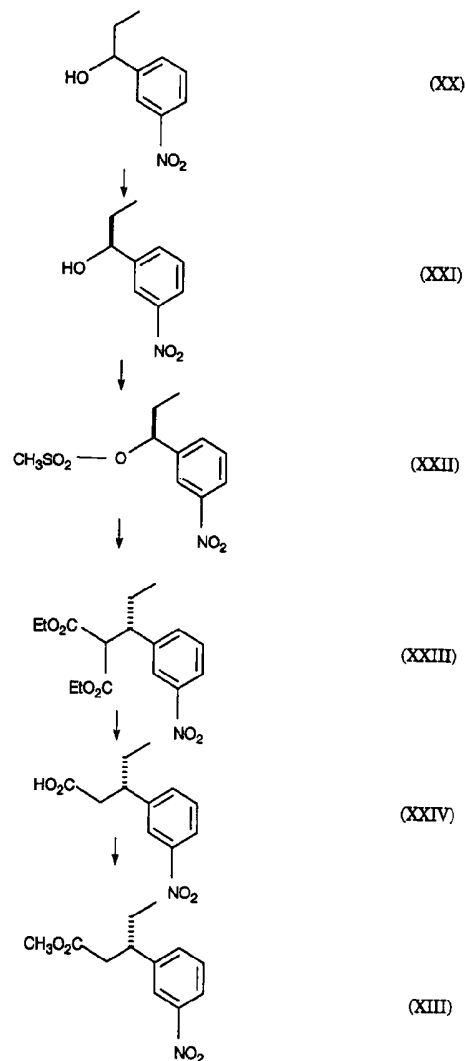


Schéma F

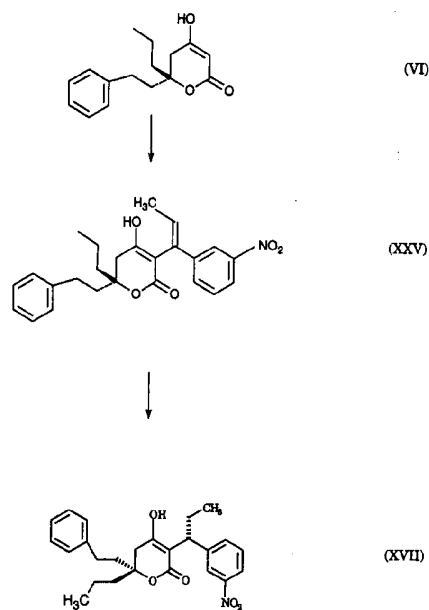
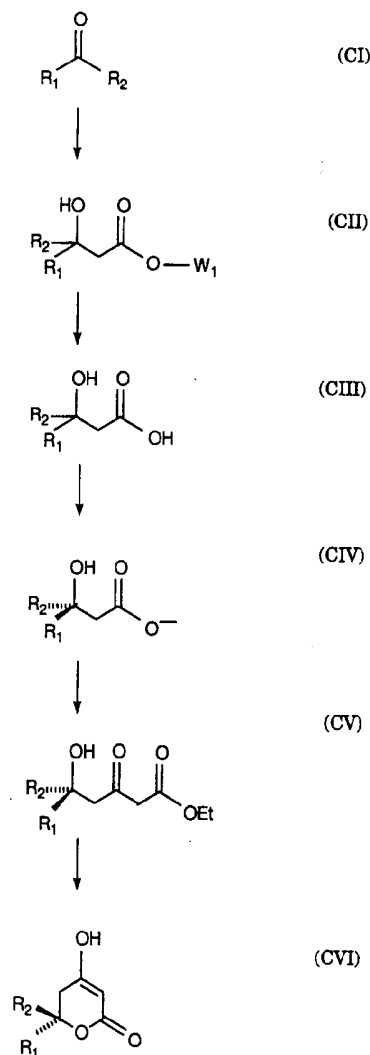


Schéma G



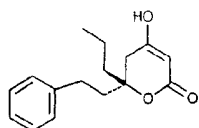
PATENTOVÉ NÁROKY

1. (R)-3-Hydroxy-3-(2-fenyletyl)hexánová kyselina vzorca (IV) a jej farmaceuticky prijateľné soli.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že farmaceuticky prijateľné soli sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z hydroxidu, amoniaku, trometamínu (THAM), 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propándiolu, (1R,2S)-norfedrínu, (1S,2R)-norfedrínu, (R)-2-amino-2-fenyletanolu, (S)-2-amino-2-fenyletanolu, (R)-1-fenyletylamínu a (S)-1-fenyletylamínu.

3. Zlúčenina podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že to je (1R,2S)-norfedrínová soľ (R)-3-hydroxy-3-(2-fenyletyl)hexánovej kyseliny.

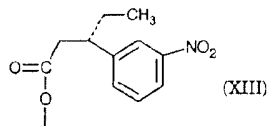
4. (6R)-5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-[1-(2-fenyletyl)-6-propyl-2H-pyran-2-ón vzorca (VI).



(VI)

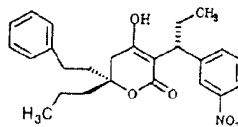
5. [3α(R),6(R)]5,6-Dihydro-4-hydroxy-3-[1-(3-nitrofenyl)propyl]-6-[1-(2-fenyletyl)-6-propyl-2H-pyran-2-ón, vzorca (XVII).

6. (S)-Metyl-3-(3-nitrofenyl)pentanoan vzorca (XIII).



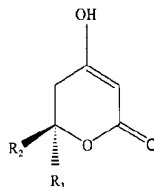
(XIII)

7. [3α(R),6(R)]5,6-Dihydro-4-hydroxy-3-[(Z)-1-(3-nitrofenyl)propenyl]-6-[1-(2-fenyletyl)-6-propyl-2H-pyran-2-ón vzorca (XVII).



(XVII)

8. Spôsob výroby hydroxylaktónu všeobecného vzorca (CVI),



(CVI),

kde R₁ je:

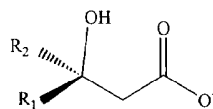
C₁-C₆ alkyl,
cyklohexyl,
fenyl,
-CH₂-CH₂-φR₁₋₁, kde R₁₋₁ je
-OH a jeho chránené formy,
-NH₂ a jeho chránené formy,
-H,
-NH-CO-CH₃,
-N(-CO-CH₃)₂;

kde R₂ je:

C₁-C₆ alkyl,
cyklohexyl,
fenyl,
-CH₂-CH₂-φR₂₋₁, kde R₂₋₁ je
-OH a jeho chránené formy,
-NH₂ a jeho chránené formy,
-H,
-NH-CO-CH₃,
-N(-CO-CH₃)₂;

v y z n a ě u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa:

1. reakciu soli všeobecného vzorca (CIV)



(CIV)

s kyselinou za vzniku voľnej kyseliny,

2. extrakciu formy voľnej kyseliny z reakčnej zmesi,

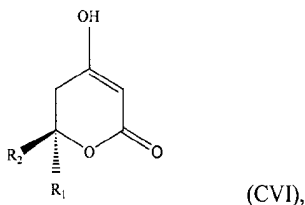
3. reakciu voľnej kyseliny s aktivačným činidlom,

4. reakciu reakčnej zmesi voľná kyselina/aktivačná látka s malónan monoesterom a dvojmocným kovom,

5. reakciu reakčnej zmesi z bodu 4 s kyselinou,

6. reakciu reakčnej zmesi z bodu (5) s bázou za prítomnosti C_1 - C_4 alkoholu, tetrahydrofuránu alebo dimetylformamidu.

9. Spôsob výroby hydroxylaktónu všeobecného vzorca (CVI),



kde R_1 je:

C_1 - C_6 alkyl,

cyklohexyl,

fenyl,

$-CH_2-CH_2-\phi R_{1-1}$, kde R_{1-1} je

$-OH$ a jeho chránené formy,

$-NH_2$ a jeho chránené formy,

$-H$,

$-NH-CO-CH_3$,

$-N(-CO-CH_3)_2$;

kde R_2 je:

C_1 - C_6 alkyl,

cyklohexyl,

fenyl,

$-CH_2-CH_2-\phi R_{2-1}$, kde R_{2-1} je

$-OH$ a jeho chránené formy,

$-NH_2$ a jeho chránené formy,

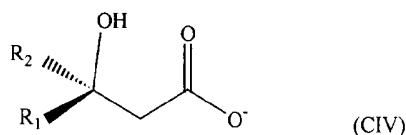
$-H$,

$-NH-CO-CH_3$,

$-N(-CO-CH_3)_2$;

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje:

1. reakciu aniónu všeobecného vzorca (CIV)



alebo formy jeho voľnej kyseliny s aktivačným činidlom,

2. reakciu reakčnej zmesi voľná kyselina/aktivačné činidlo

s monoesterom malónanu a dvojmocným kovom,

3. reakciu reakčnej zmesi z kroku 4 s kyselinou,

4. reakciu reakčnej zmesi z kroku 5 s bázou za prítomnosti

C_1 - C_4 alkoholu, tetrahydrofuránu alebo dimetylformamidu.

10. Spôsob výroby hydroxylaktónu všeobecného vzorca (CVI) podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že kyselinou v kroku 1 je anorganická kyselina alebo organická kyselina.

11. Spôsob výroby hydroxylaktónu vzorca (CVI) podľa nároku 10, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že kyselina je vybraná zo skupiny pozostávajúcej z kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny sírovej, kyseliny fosforečnej, kyseliny bromovodíkovej, kyseliny jodovodíkovej, kyseliny citrónovej, kyseliny trifluóroctovej, kyseliny chlórctovej, hydrogensíranu sodného, hydrogensíranu draselného.

12. Spôsob výroby hydroxylaktónu všeobecného vzorca (CVI) podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že extrakcia voľnej kyseliny sa uskutoční nepolárnym organickým rozpúšťadlom.

13. Spôsob výroby hydroxylaktónu všeobecného vzorca (CVI) podľa nároku 12, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že nepolárne organické rozpúšťadlo je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z dichlórmetánu, toluénu, benzénu, metylacetátu, etylacetátu, metylterc. butyléru, etyléru a hexánu.

14. Spôsob výroby hydroxylaktónu všeobecného vzorca (CVI) podľa nárokov 8 a 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že aktivačnou látkou je karbonyl-diimidazol.

15. Spôsob výroby hydroxylaktónu vzorca (CVI) podľa nárokov 8 a 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že spôsob v kroku (3) sa uskutoční za prítomnosti bázy.

16. Spôsob výroby hydroxylaktónu vzorca (CVI) podľa nároku 15, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že báza je vybraná zo skupiny pozostávajúcej z pyridínu, 4-N,N-dimetylaminopyridínu, dimetylanilínu, dietylanilínu, 2,6-lutidínu, trietylamínu, tributylamínu a kolidínu.

17. Spôsob výroby hydroxylaktónu vzorca (CVI) podľa nárokov 8 a 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že monoester malónanu je vybraný zo skupiny zahrnujúcej $KO-CO-CH_2-CO-O-R_e$, kde R_e je C_1 - C_4 alkyl alebo fenyl.

18. Spôsob výroby hydroxylaktónu vzorca (CVI) podľa nároku 17, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že monoesterom malónanu je C_1 alebo C_2 ester.

19. Spôsob výroby hydroxylaktónu vzorca (CVI) podľa nárokov 8 a 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že dvojmocný kov je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z Mg^{2+} , Ca^{2+} a Zn^{2+} .

20. Spôsob výroby hydroxylaktónu vzorca (CVI) podľa nároku 19, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že dvojmocným kovom je Mg^{2+} .

21. Spôsob výroby hydroxylaktónu vzorca (CVI) podľa nárokov 8 a 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že kyselina v kroku (5) je vybraná zo skupiny pozostávajúcej z anorganickej kyseliny alebo organickej kyseliny.

22. Spôsob výroby hydroxylaktónu vzorca (CVI) podľa nároku 21, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že kyselina je vybraná zo skupiny pozostávajúcej z kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny sírovej, kyseliny fosforečnej, kyseliny bromovodíkovej, kyseliny jodovodíkovej, kyseliny citrónovej, trifluóroctovej, kyseliny chlórctovej, hydrogensíranu sodného, hydrogensíranu draselného.

23. Spôsob výroby hydroxylaktónu vzorca (CVI) podľa nárokov 8 a 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že báza v kroku (6) je vybraná zo skupiny pozostávajúcej z organickej bázy alebo anorganickej bázy.

24. Spôsob výroby hydroxylaktónu vzorca (CVI) podľa nároku 23, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že báza je vybraná zo skupiny pozostávajúcej z hydroxidu, C_1 - C_4 alkoxidu a uhličitanu.

25. Spôsob výroby hydroxylaktónu vzorca (CVI) podľa nárokov 8 a 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že nadbytok monoesteru malónanu sa odstráni extrakciou pred krokom (6).

26. Spôsob výroby hydroxylaktónu vzorca (CVI) podľa nároku 25, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že monoester malónanu sa odstráni extrakciou bázy vybranej zo skupiny pozostávajúcej z hydroxidu, terciárnej aminovej bázy, uhličitanu a hydrogenuhličitanu.

Koniec dokumentu