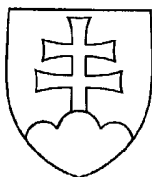


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: 339-93
(22) Dátum podania: 11.09.1991
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 599 521
(32) Dátum priority: 17.10.1990
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 06.10.1993
(45) Dátum zverejnenia udelenia
vo Vestníku: 12.09.2000
(86) Číslo PCT: PCT/US91/06697, 11.09.1991

(11) Číslo dokumentu:

280 938

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl⁷:

C 07D 319/06

(73) Majiteľ patentu: Warner-Lambert Company, Ann Arbor, MI, US;

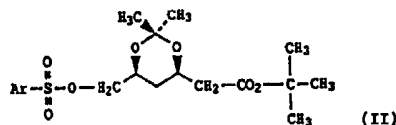
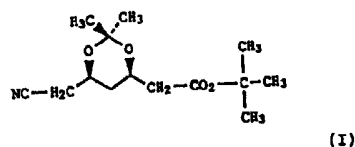
(72) Pôvodca vynálezu: Millar Alan, Holly Springs, NC, US;
Butler Donald Eugene, Holland, MI, US;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: Spôsob syntézy (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-kyanometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu a medziprodukty tohto spôsobu

(57) Anotácia:

(4R-cis)-1,1-Dimetyletyl-6-kyanometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetát vzorca (I) sa syntetizuje tak, že sa v prvom stupni na (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetát pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca $\text{ArS}(\text{O}_2)\text{X}$, kde Ar predstavuje fenylskupinu substituovanú jedným alebo dvoma substituentmi zvolenými zo súboru zahŕňajúceho halogén a nitroskupinu a X predstavuje halogén, v prítomnosti bázy a rozpúšťadla, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (II), kde Ar má uvedený význam; a potom sa v druhom stupni na zlúčeninu všeobecného vzorca (II) pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca M-CN , kde M predstavuje alkalický kov, striebro alebo jednomocnú meď, v rozpúšťadle pri teplote od 0 °C do 100 °C za vzniku zlúčeniny vzorca (I). Sú opísané tiež 6-arylsulfonyloxymetylové medziprodukty na výrobu zlúčeniny vzorca (I).



Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu syntézy (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-kyanometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu a medziproduktov na túto syntézu.

Doterajší stav techniky

(4R-cis)-1,1-Dimetyletyl-6-(2-aminoetyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetát je kľúčový medziprodukt pri výrobe (2R-trans)-5-(4-fluórfenyl)-2-(1-metyletyl)-N,4-difenyl]-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyrán-2-yl)etyl]-1H-pyrol-3-karboxamidu alebo soli hydroxykyseliny, väpnatej soli (2 : 1) [R-(R*,R*)]-2-(4-fluórfenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-metyletyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrol-1-heptánovej kyseliny, ktorá zodpovedá otvorenému laktónovému kruhu uvedenej zlúčeniny, ktorá je opísaná v US patentoch č. 4 647 576 a 4 681 893. Táto zlúčenina je užitočná ako inhibítor enzýmu 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzým A reduktázy (HMG-CoA reduktázy) a je preto užitočná ako hypolipidemické a hypocholesterolemické činidlo.

(4R-cis)-1,1-Dimetyletyl-6-(2-aminoetyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetát sa potom samotný môže pripraviť z (4R-cis)-1,1-dimetyl-6-kyanometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu.

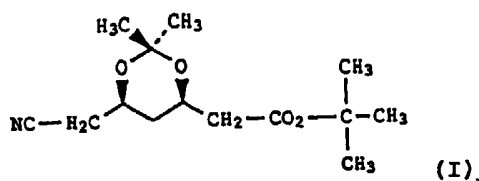
Syntetický postup na prípravu (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-kyanometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu je zverejnený v doposiaľ nevybavenej patentovej prihláške USA, poradové číslo 303 733. Uvedený postup zahŕňa lineárnu syntetickú dráhu s desiatimi stupňami, ktorej súčasťou je nízkoteplotná (-85 až -95 °C) reakcia, ktorá sa vykonáva za prísne regulovaných podmienok. Touto reakciou je redukcia hydroxyketónu natriumbórhydridom a trialkylboránom. Touto reakciou sa cieľová zlúčenina síce získa vo vysokom enantiomerickej nadbytku, uskutočňuje sa však obťažne vo veľkom meradle a používajú sa pri nej nákladné reakčné činidlá, s ktorými je obťažná manipulácia.

Vytesňovanie sulfonátov a halogenidov kyanidmi je dobre známa reakcia. V komplexných systémoch, najmä v systémoch obsahujúcich 1,3-dioxánový kruh však reakcie tohto typu neboli úspešné. Tak napríklad Sunay, U. a Fraser-Reid, B., Tetrahydron Letters, 27, str. 5335 až 5338 (1986) uvádzajú, že vytesňovanie v systéme obsahujúcom 1,3-dioxánový kruh nebolo možné uskutočniť.

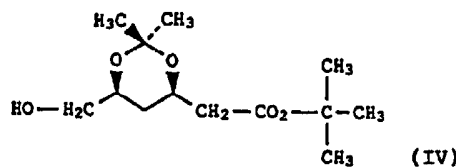
Podstata vynálezu

V súvislosti s vynálezom bolo teda prekvapivo a neočakávane zistené, že nitril podľa vynálezu, (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-kyanometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetát, je možné získať postupom, pri ktorom sa pomocou kyanidu kovu vykonáva vytesňovanie aktivovaných sulfonátových skupín v 1,3-dioxánových derivátoch. Spôsob podľa vynálezu predstavuje ekonomický spôsob výroby (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-kyanometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu, pretože sa vyhýba použitiu nákladnej nízkoteplotnej reakcie, ktorá je charakteristickým znakom spôsobu podľa doterajšieho stavu techniky a je možné ho ľahko realizovať vo veľkom meradle.

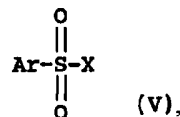
Predmetom vynálezu je teda spôsob výroby (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-kyanometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu vzorca (I)



ktorého podstata spočíva v tom, že sa v prvom stupni na zlúčeninu vzorca (IV)



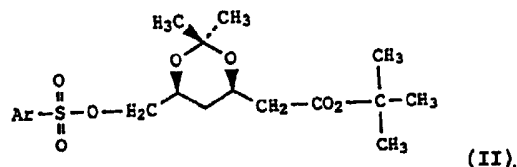
pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca (V)



kde

Ar predstavuje fenylskupinu substituovanú jedným alebo dvoma substituentmi zvolenými zo súboru zahŕňajúceho halogén a nitroskupinu a

X predstavuje halogén, v prítomnosti bázy a rozpúšťadla, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (II)

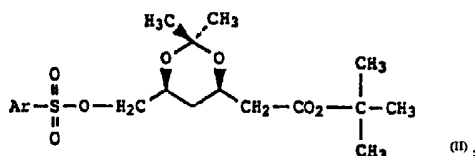


kde Ar má uvedený význam a potom sa v druhom stupni na vzniknutú zlúčeninu všeobecného vzorca (II) pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca (VI)



kde M predstavuje alkalický kov, striebro alebo jednocennú meď v rozpúšťadle, pri teplote od 0 °C do 100 °C, za vzniku zlúčeniny vzorca (I).

Predmetom vynálezu sú ďalej nové medziprodukty všeobecného vzorca (II)



kde

Ar predstavuje fenylskupinu substituovanú jedným alebo dvoma substituentmi zvolenými zo súboru zahŕňajúceho halogén a nitroskupinu.

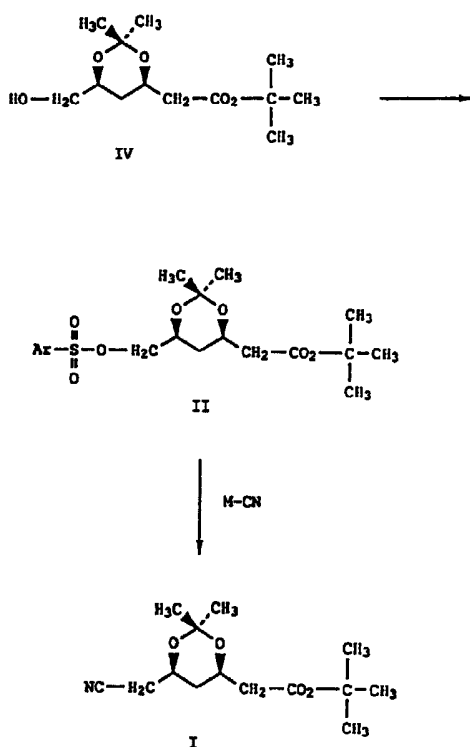
Tieto medziprodukty sú užitočné pri príprave zlúčeniny vzorca (I).

Pod pojmom „halogén“ sa rozumie jód, bróm, chlór a fluór. Pod pojmom „alkalický kov“ sa rozumie kov zo sku-

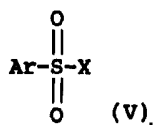
piny IA periodickej tabuľky, ktorým je napríklad lítium, sodík, draslík a pod.

Spôsob podľa tohto vynálezu predstavuje zlepšený, ekonomický a priemyselne realizovateľný spôsob výroby (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-kyanometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu. Je možné ho znázorniť nasledujúcou reakčnou schémou.

Reakčná schéma I



Zlúčenina všeobecného vzorca (II), kde Ar predstavuje arylskupinu, sa pripravuje reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) so zlúčeninou všeobecného vzorca (V)



kde X predstavuje halogén, ako napríklad chlór, bróm, jód, fluór a pod., a Ar má uvedený význam, v prítomnosti bázy, ako je napríklad trietylamín, diizopropyletylamín, 4-dimetylamínopyridín a pod., a rozpúšťadla, ako je napríklad pyridín, toluén, metylénchlorid a pod., pri teplote od asi 0 °C do asi 40 °C, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (II). Reakcia sa prednostne vykonáva v prítomnosti trietylamínu v metylénchloride pri teplote od asi 0 °C do asi 25 °C. Zlúčenina vzorca (I) sa pripravuje tak, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca (II) pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca (VI)



kde M predstavuje alkalický kov, ako napríklad lítium, sodík, draslík a pod., striebro alebo jednomocnú meď, prípadne v prítomnosti kvartérnej amóniovej soli, ako je napríklad tetrabutylamóniumbromid, tetrabutylamóniumjodid, benzyltrietylamóniumchlorid a pod., v rozpúšťadle, ako je

napríklad etanol, dimetylsulfoxid, dimetylformamid, dimetylpropylénmočovina, dimetyletylénmočovina, tetrametylmočovina, N-metylpyrolidinón, tetrahydrofurán, toluén, metylénchlorid a pod., alebo ich zmesi, ako tiež v akomkoľvek z uvedených rozpúšťadiel, nemiešateľných s vodou, v kombinácii s vodou, t. j. pri použití postupu s fázovým prenosom, v prítomnosti kvartérnych amóniových solí, ako sú opísané soli, pri teplote od asi 0 °C do asi teploty spätného toku použitého rozpúšťadla. Táto reakcia, ktorou sa pripravuje zlúčenina vzorca (I), sa prednostne vykonáva v dimetylsulfoxide pri teplote od asi 20 do asi 50 °C.

Zlúčenina vzorca (IV) je opísaná v európskej patentevej prihláške č. 0 319 847. Zlúčeniny všeobecného vzorca (V) a (VI) sú buď známe, alebo je možné ich pripraviť spôsobmi, ktoré sú v tomto odbore známe.

V doposiaľ nevybavenej patentevej prihláške USA č. 303 733 je opísané použitie (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(kyanometyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu pri príprave (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(2-aminoetyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu, ktorý sa ďalej používa na prípravu (2R-trans)-5-(4-fluórfenyl)-2-(1-metyletyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyrán-2-yl)-etyl]-1H-pyrol-3-karboxamidu alebo soli hydroxykyseliny, vápenatej soli (2 : 1) [R-(R*,R*)]-2-(4-fluórfenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-metyletyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrol-1-heptánovej kyseliny, ktorá zodpovedá otvorenému laktónovému kruhu v uvedenej zlúčenine, opísanej v patentoch USA č. 4 647 576 a 4 681 893, ako užitočné hypolipidemické a hypocholesterolemické činidlo.

Nasledujúce príklady ilustratívne ukazujú spôsob podľa vynálezu, prípravu východiskových látok a použitie (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-kyanometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu získaného spôsobom podľa vynálezu na prípravu kľúčového medziproduktu, (4R-cis)-1,1-dimetyl-6-(2-aminoetyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu, pri syntéze (2R-trans)-5-(4-fluórfenyl)-2-(1-metyletyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyrán-2-yl)etyl]-1H-pyrol-3-karboxamidu alebo soli hydroxykyseliny, vápenatej soli (2 : 1) [R-(R*,R*)]-2-(4-fluórfenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-metyletyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrol-1-heptánovej kyseliny, ktorá zodpovedá otvorenému laktónovému kruhu v uvedenej zlúčenine, užitočné ako hypolipidemické a hypocholesterolemické činidlo.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

(4R-cis)-1,1-Dimetyletyl-6-kyanometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetát

Metóda A

Stupeň A: Príprava (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(4-brómbenzén)sulfonyloxymetyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu

K roztoku (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu (európska patenteová prihláška č. 0319 847) (10 g, 38 mmol) v metylénchloride (250 ml) obsahujúcom trietylamín (10 ml, 72 mmol) sa za miešania pri teplote 20 až 25 °C pridá 4-brómbenzénsulfonylchlorid (15 g, 57,5 mmol). V miešaní pri teplote 20 až 25 °C sa pokračuje počas 20 hodín, potom sa roztok naleje do 250 ml vody a oddelia sa vrstvy. Horná vodná vrstva sa extrahuje 250 ml metylénchloridu a spojené organické vrstvy sa premyjú 200 ml nasýteného roztoku hydrogenuhlíkatu sodného, aby sa zaistilo úplné odstránenie 4-bróm-

benzénsulfonylchloridu a potom 200 ml nasýteného roztoku chloridu sodného. Vzniknutý roztok sa vysuší síranom horečnatým a za vákua skoncentruje. Získa sa 26,3 g produktu vo forme svetlooranžovej pevnej látky.

Stupeň B: Príprava (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(kyanometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu

K roztoku surového 4-brómbenzénsulfonátu (24,2 g, 36 mmol) v dimetylsulfoxide (100 ml) sa za miešania pri teplote 20 až 25 °C pridá kyanid sodný (4,0 g, 81 mmol). Zmes sa 42 hodín mieša pri teplote 20 až 25 °C, potom sa pridajú ďalšie 2 g (40,5 mmol) kyanidu sodného a v miešaní pri teplote 20 až 25 °C sa pokračuje 96 hodín. Zmes sa naleje do 200 ml vody a extrahuje 2 x 200 ml etylacetátu. Spojené extrakty sa premyjú 100 ml nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, 100 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, vysušia (síranom horečnatým) a za vákua skoncentrujú. Získa sa 11,3 g produktu, vo forme červenohnedého oleja, ktorý stuhne v priebehu státia. Stĺpcovou chromatografiou (flash) na silikagéli, pri použití elúcie zmesou hexánu a etylacetátu (4 : 1) sa získa 9,5 g produktu vo forme svetložltých ihličiek s teplotou topenia 67,2 až 69,7 °C.

Chromatografia v parnej fáze (VPC): Tridsaťmetrová kapilárna kolóna DB-5, 40 až 280 °C, rýchlosť zahrievania 15 °C/min., čas 18,63 min., 98,35 % (plocha).

Nukleárna magnetická rezonancia (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 otáčavosť: [α]_D = 1,33° (C=1, CHCl₃).

Metóda B

Stupeň A: Príprava (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(4-chlórbenzén)sulfonyloxymetyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu

K roztoku (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(hydroxymetyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu (európska patentová prihláška č. 0319 847) (10 g, 38 mmol) v metylénchloride (250 ml) s obsahom trietylamínu (10 ml, 72 mmol) sa za miešania pri 0 až 5 °C pridá 4-chlórbenzénsulfonylchlorid (12,7 g, 60 mmol). V miešaní sa 2,5-hodiny pokračuje pri 0 až 5 °C a vzniknutý roztok sa v priebehu 2 hodín pomaly zahreje na 20 až 25 °C. Roztok sa naleje do 200 ml vody a oddelia sa vrstvy. Horná vodná vrstva sa extrahuje 200 ml metylénchloridu a spojené organické vrstvy sa premyjú 200 ml nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, aby sa zaistilo úplné odstránenie 4-chlórbenzénsulfonylchloridu a potom 200 ml nasýteného roztoku chloridu sodného. Po vysušení roztoku síranom horečnatým a skoncentrovaní za vákua sa získa 21,5 g produktu vo forme svetložltej pevnej látky.

Stupeň B: Príprava (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(kyanometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu

K roztoku surového 4-chlórbenzénsulfonátu (21,5 g, 38 mmol) v dimetylsulfoxide (100 ml) sa za miešania pri teplote 20 až 25 °C pridá kyanid sodný (4,0 g, 81 mmol). Zmes sa 40 hodín mieša pri teplote 20 až 25 °C, potom sa pridajú ďalšie 2 g (40,5 mmol) kyanidu sodného a v miešaní pri teplote 20 až 25 °C sa pokračuje 4,5-hodiny a potom nasleduje 24-hodinové miešanie pri teplote 48 až 52 °C. Zmes sa naleje do 200 ml vody a extrahuje 2 x 250 ml etylacetátu. Spojené extrakty sa premyjú 100 ml nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, 100 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, vysušia (síranom horečnatým) a za vákua skoncentrujú. Získa sa 11,7 g produktu vo forme

žltlooranžovej pevnej látky. Produkt má čistotu 90 % (podľa VPC).

Metóda C

Stupeň A: Príprava (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(2,5-dichlórbenzén)sulfonyloxymetyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu

K roztoku (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu (európska patentová prihláška č. 0319 847) (10 g, 38 mmol) v metylénchloride (250 ml) s obsahom trietylamínu (10 ml, 72 mmol) sa za miešania pri 0 až 5 °C pridá 2,5-dichlórbenzénsulfonylchlorid (14,7 g, 57,5 mmol). V miešaní sa 3,5-hodiny pokračuje pri 0 až 5 °C a vzniknutý roztok sa naleje do 200 ml vody a oddelia sa vrstvy. Horná vodná vrstva sa extrahuje 200 ml metylénchloridu a spojené organické vrstvy sa premyjú 200 ml nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, aby sa zaistilo úplné odstránenie 2,5-dichlórbenzénsulfonylchloridu a potom 200 ml nasýteného roztoku chloridu sodného. Po vysušení roztoku síranom horečnatým a skoncentrovaní za vákua sa získa 24,6 g produktu vo forme žltlooranžového oleja.

Stupeň B: Príprava (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(kyanometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu

K roztoku surového 2,5-dichlórbenzénsulfonátu (24,6 g, 38 mmol) v dimetylsulfoxide (100 ml) sa za miešania pri teplote 20 až 25 °C pridá kyanid sodný (4,0 g, 81 mmol). Zmes sa 44 hodín mieša pri teplote 20 až 25 °C, potom sa pridá ďalší 1 g (20 mmol) kyanidu sodného a v miešaní pri teplote 20 až 25 °C sa pokračuje 24 hodín. Zmes sa naleje do 200 ml vody a extrahuje 2 x 250 ml etylacetátu. Spojené extrakty sa premyjú 100 ml nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, 100 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, vysušia (síranom horečnatým) a za vákua skoncentrujú. Získa sa 10,7 g produktu vo forme hnedého oleja, ktorý v priebehu státia stuhne. Produkt má čistotu 85 % (podľa VPC).

Metóda D

Stupeň A: Príprava (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(2-nitrobenzén)sulfonyloxymetyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu

K roztoku (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu (európska patentová prihláška č. 0319 847) (10 g, 38 mmol) v metylénchloride (250 ml) s obsahom trietylamínu (7 ml, 50 mmol) sa za miešania pri 20 až 25 °C pridá 2-nitrobenzénsulfonylchlorid (9,8 g, 43 mmol). V miešaní sa 24 hodín pokračuje pri 20 až 25 °C a potom sa pridá ďalšia dávka 2-nitrobenzénsulfonylchloridu (2,0 g, 9 mmol) a roztok sa ďalšie 4 hodiny mieša. Vzniknutý roztok sa naleje do 200 ml vody a oddelia sa vrstvy. Horná vodná vrstva sa extrahuje 250 ml metylénchloridu a spojené organické vrstvy sa premyjú 100 ml nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, aby sa zaistilo úplné odstránenie 2-nitrobenzénsulfonylchloridu a potom 100 ml nasýteného roztoku chloridu sodného. Po vysušení roztoku síranom horečnatým a skoncentrovaní za vákua sa získa 20,8 g produktu vo forme zeleného oleja.

Stupeň B: Príprava (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(kyanometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu

K roztoku surového 2-nitrobenzénsulfonátu (19 g,

35,8 mmol) v dimetylsulfoxide (100 ml) sa za miešania pri teplote 20 až 25 °C pridá kyanid sodný (4,0 g, 81 mmol). Zmes sa 17 hodín mieša pri teplote 20 až 25 °C, naleje do 200 ml vody a extrahuje 2 x 200 ml etylacetátu. Spojené extrakty sa premyjú nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia (síranom horečnatým) a za vákuu skoncentrujú. Získa sa 10,8 g produktu vo forme červenohnedého oleja. Stĺpcovou chromatografiou (flash) na silikagéli pri použití elúcie zmesou hexánu a etylacetátu (4 : 1) sa získa 8,1 g produktu vo forme žltého oleja, ktorý počas státia stuhne. Produkt má čistotu 97,4 % (podľa VPC).

Metóda E

Stupeň A: Príprava (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(4-nitrobenzén)sulfonyloxymetyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu

K roztoku (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu (európska patentová prihláška 0319 847) (10 g, 38 mmol) v metylénchloride (250 ml) s obsahom trietylamínu (7 ml, 50 mmol) sa za miešania pri 20 až 25 °C pridá 4-nitrobenzénsulfonylchlorid (10,5 g, 43 mmol). V miešaní sa 22 hodín pokračuje pri 20 až 25 °C a potom sa roztok naleje do 200 ml vody a odľahá sa vrstvy. Horná vodná vrstva sa extrahuje 250 ml metylénchloridu a spojené organické vrstvy sa premyjú 100 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, aby sa zaistilo úplné odstránenie 4-nitrobenzénsulfonylchloridu a potom 100 ml nasýteného roztoku chloridu sodného. Po vysušení roztoku síranom horečnatým a skoncentrovaní za vákuu sa získa 18,7 g produktu vo forme hnedého oleja, ktorý ihneď stuhne.

Stupeň B: Príprava (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-kyanometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu

K roztoku surového 4-nitrobenzénsulfonátu (12,7 g, 28,5 mmol) v dimetylsulfoxide (100 ml) sa za miešania pri teplote 40 až 45 °C pridá kyanid sodný (4,0 g, 81 mmol). Zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 40 až 45 °C, naleje do 200 ml vody a extrahuje 2 x 200 ml etylacetátu. Spojené extrakty sa premyjú 100 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 100 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, vysušia (síranom horečnatým) a za vákuu skoncentrujú. Získa sa 8 g produktu, vo forme červenohnedého oleja. Stĺpcovou chromatografiou (flash) na silikagéli pri použití elúcie zmesou hexánu a etylacetátu (4 : 1) sa získa 2,8 g produktu vo forme žltého oleja, ktorý počas státia stuhne. Produkt má čistotu 98,0 % (podľa VPC).

Príklad 2

(4R-cis)-1,1-Dimetyletyl-6-(2-aminoetyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetát

Na roztok (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-kyanometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu (príklad 1) (5,63 g, 0,048 mol) v 100 ml metanolu, nasýteného plynným amoniakom, sa pôsobí 0,5 g Raney-niklu č. 30 a plynným vodíkom v trepacom autokláve za tlaku 343,5 kPa a pri teplote 40 °C. Po 16 hodinách ukazuje chromatografia na tenkej vrstve, že už nie je prítomný žiadny východiskový nitril. Suspenzia sa ochladí, prefiltruje cez pomocný filtračný prostriedok a skoncentruje na olej. Surový olej sa prečistí flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetát : metanol : hydroxid amónny (30 : 20 : 1), ako elučného činidla. Získa sa 4,93 g (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(2-aminoetyl)-

-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu (98,2 % plochy) vo forme číreho oleja.

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).

¹³C-NMR (CDCl₃, 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.

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

FTIR (v substancii) 951,6, 1159,9; 1201,1; 1260,3; 1314,3; 1368,3; 1381,2; 1731,0; 2870,3; 2939,8; 2980,9; 3382,2 cm⁻¹.

Príklad 3

(±) 4-Fluór-α-[2-metyl-1-oxopropyl]-gama-oxo-N-β-difenylbenzénbutánamidová zmes [R-(R*,R*)], [R-(R*,S*)], [S-(R*,R*)] a [S-(R*,S*)] izomérov

Stupeň A: Príprava 4-metyl-3-oxo-N-fenyl-2-(fenylmetylen)pentánamidu

K suspenzii 100 kg 4-metyl-3-oxo-N-fenylpentánamidu (príklad A) v 660 kg hexánovej zmesi sa za miešania pod dusíkom pridá 8 kg β-alanínu, 47 kg benzaldehydu a 13 kg ľadovej kyseliny octovej. Výsledná suspenzia sa zahrieva na teplotu spätného toku počas 20 hodín, pričom sa odstraňuje voda. Pridá sa ďalších 396 kg hexánovej zmesi a 3 kg ľadovej kyseliny octovej a v refluxovaní s odstraňovaním vody sa pokračuje počas 1 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí na 20 až 25 °C a produkt sa odfiltruje. Produkt sa prečistí suspendovaním v hexánovej zmesi pri 50 až 60 °C, pričom suspenzia sa ochladí a prefiltruje. Odfiltrovaný produkt sa 2x suspenduje vo vode pri 20 až 25 °C, odfiltruje a za vákuu vysuší. Získa sa 110 kg 4-metyl-3-oxo-N-fenyl-2-(fenylmetylen)pentánamidu s teplotou topenia 143,7 až 154,4 °C.

Chromatografia v parnej fáze (VPC): Tridsaťmetrová kapilárna kolóna DB-5, teplota 50 až 270 °C, rýchlosť zahrievania 15 °C/min., čas 19,33 min., 99,7 % (plocha).

Plynová chromatografia/hmotnostná spektrometria

(GC/MS): M/Z 293 [M]⁺.

Nukleárna magnetická rezonancia (¹H-NMR): (CDCl₃) 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).

Stupeň B: Príprava (±) 4-fluór-α-[2-metyl-1-oxopropyl]-gama-oxo-N-β-difenylbenzénbutánamidovej zmesi [R-(R*,R*)], [R-(R*,S*)], [S-(R*,R*)] a [S-(R*,S*)] izomérov

Roztok 17,5 kg 3-etyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-tiazoliumbromidu v 300 l bezvodého etanolu sa skoncentruje oddestilovaním 275 l etanolu. K vzniknutému roztoku sa pridá pod argónovou atmosférou 100 kg (340 mol) 4-metyl-3-oxo-N-fenyl-2-(fenylmetylen)pentánamidu, 47,5 l (340 mol) trietylamínu a 40 l (375 mol) 4-fluórbenzaldehydu. Výsledný roztok sa 23 hodín mieša a zahrieva na 75 až 80 °C. Produkt sa začne tvoriť ako pevná látka približne po 1,5-hodine, ale na úplnú konverziu je potrebných približne 24 hodín. Suspenzia sa rozpustí v 600 l izopropylalkoholu pri 80 °C. Výsledný roztok sa pomaly ochladí a filtráciou sa izoluje (±) 4-fluór-α-[2-metyl-1-oxopropyl]-gama-oxo-N-β-difenylbenzénbutánamidová zmes [R-(R*,R*)], [R-(R*,S*)], [S-(R*,R*)] a [S-(R*,S*)] izomérov. Zrazenina sa premyje izopropylalkoholom a za vákuu vysuší. Získa sa 99 kg (±) 4-fluór-α-[2-metyl-1-oxopropyl]-gama-oxo-N-β-

-difenylbenzénbutánamidovej zmesi [R-(R*,R*)], [R-(R*,S*)], [S-(R*,R*)] a [S-(R*,S*)] izomérov s teplotou topenia 206 až 207,6 °C.

(¹H-NMR): (CDCl₃) 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), 6,98 až 7,43 (12H, m), 8,17 (2H, dd), 9,41 (1H, brs.) Vysokotlaková kvapalinová chromatografia (HPLC): elučné činidlo - acetonitril : tetrahydrofurán : voda (40 : 25 : 55), E-conosil C₁₈/u 25 cm, 1,0 ml/min., 254 nm, 16,77 min., 99,2 % (plocha).

Príklad 4

(2R-trans)-5-(4-Fluórfenyl)-2-(1-metyletyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyrán-2-yl)etyl]-1H-pyrol-3-karboxamid

Metóda A

Stupeň A: Príprava (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-[2-[2(4-fluórfenyl)-5-(1-metyletyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrol-1-yl]etyl]-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu

Roztok (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(2-aminoetyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu, (príklad 2), 1,36 g (4,97 mmol) a (±) 4-fluór-α-[2-metyl-1-oxopropyl]-gamma-oxo-N-β-difenylbenzénbutánamidovej zmesi [R-(R*,R*)], [R-(R*,S*)], [S-(R*,R*)] a [S-(R*,S*)] izomérov, (príklad 3) 1,60 g (3,83 mmol) v 50 ml zmesi heptán : toluén (9 : 1) sa 24 hodín varí pod spätným chladičom. Roztok sa mierne ochladí a pridá sa 15 ml 2-propanolu. Zmes sa nechá schladnúť na 25 °C a prefiltruje sa. Získa sa 1,86 g (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-[2-[2(4-fluórfenyl)-5-(1-metyletyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrol-1-yl]etyl]-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu vo forme žltej pevnej látky.

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).

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.

Stupeň B: Príprava (2R-trans)-5-(4-fluórfenyl)-2-(1-metyletyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyrán-2-yl)etyl]-1H-pyrol-3-karboxamidu

(4R-cis)-1,1-Dimetyletyl-6-[2-[2(4-fluórfenyl)-5-(1-metyletyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrol-1-yl]etyl]-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetát, (4,37 g 6,68 mmol) sa rozpustí v 200 ml tetrahydrofuránu a pridá sa 15 ml 10 % roztoku kyseliny chlorovodíkovej a potom sa vzniknutý roztok 15 hodín mieša. K tomuto roztoku sa pridá hydroxid sodný (3,6 g) a zmes sa 30 hodín mieša. Reakcia sa zastaví prídavkom 150 ml vody, pridá sa 90 ml hexánu a oddelia sa vrstvy. Vodná vrstva sa okyslí zriedeným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, mieša sa počas 3 hodín a extrahuje sa 150 ml etylacetátu. K etylacetátovému roztoku sa pridá kvapka koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a vzniknutý roztok sa nechá 18 hodín stáť. Potom sa tento roztok za vákuua skoncentruje a koncentrát sa opäť rozpustí v 50 ml etylacetátu. K roztoku sa pridá 1 kvapka

koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a potom sa tento roztok 2 hodiny mieša a za vákuua skoncentruje. Zvyšok sa rozpustí v 3,0 ml toluénu. (2R-trans)-5-(4-Fluórfenyl)-2-(1-metyletyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyrán-2-yl)etyl]-1H-pyrol-3-karboxamid (3,01 g) sa izoluje v dvoch frakciách.

Metóda B

Roztok (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(2-aminoetyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu (preklad 2), (2,56 g 9,36 mmol) a (±) 4-fluór-α-[2-metyl-1-oxopropyl]-gamma-oxo-N-β-difenylbenzénbutánamidovej zmesi [R-(R*,R*)], [R-(R*,S*)], [S-(R*,R*)] a [S-(R*,S*)] izomérov (príklad 3) (3,00 g 7,20 mmol), v 60 ml zmesi heptán : toluén (9 : 1) sa zahrieva pod refluxom 24 hodín. Vzniknutý roztok sa ochladí a naleje do 300 ml tetrahydrofuránu a 150 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Oddelia sa vrstvy a organická vrstva sa pridá k 15 ml 10 % roztoku kyseliny chlorovodíkovej a potom sa výsledný roztok 15 hodín mieša. K tomuto roztoku sa pridá hydroxid sodný (3,6 g) a zmes sa 30 hodín mieša. Reakcia sa zastaví prídavkom 150 ml vody, pridá sa 90 ml hexánu a oddelia sa vrstvy. Vodná vrstva sa okyslí zriedeným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, mieša počas 3 hodín a extrahuje 150 ml etylacetátu. K vzniknutému etylacetátovému roztoku sa pridá 1 kvapka koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a vzniknutý roztok sa nechá 18 hodín stáť. Potom sa roztok za vákuua skoncentruje, koncentrát sa opäť rozpustí v 50 ml etylacetátu a k vzniknutému roztoku sa pridá 1 kvapka koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Získaný roztok sa 2 hodiny mieša, za vákuua skoncentruje a zvyšok sa rozpustí v 3,0 ml toluénu. Izoluje sa (2R-trans)-5-(4-fluórfenyl)-2-(1-metyletyl)-N,4-difenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyrán-2-yl)etyl]-1H-pyrol-3-karboxamidu (2,92 g) v dvoch frakciách.

Príprava východiskových látok

Príklad A

Príprava 4-metyl-3-oxo-N-fenylpentánamidu

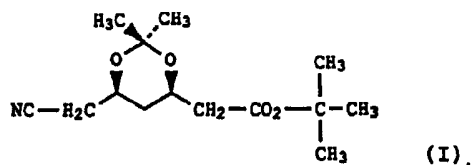
Do trojhrdlej 12-litrovej banky s guľatým dnom, opatrenej mechanickým miešadlom, teplomerom a zostavou na destiláciu, sa predloží 2,6 l toluénu, 1,73 kg (12 mol) metyl-4-metyl-3-oxopentanoátu a 72 g (1,18 mol) etyléndiamínu. Zmes sa zahreje na 80 °C a pridá sa k nej 0,49 kg anilínu. Potom sa zmes privedie k varu pod spätným chladičom a začne sa destilácia. Po 40 minútach sa pridá ďalších 0,245 kg anilínu a potom v 40-minútových intervaloch ešte ďalšie dve dávky anilínu (0,245 a 0,25 kg). V destilácii sa pokračuje ďalších 1 až 5 hodín tak dlho, kým sa neoddelí celkom 985 ml rozpúšťadla. Vzniknutý roztok sa 16 hodín mieša pri teplote miestnosti a vákuovou destiláciou sa oddelí ďalších 550 ml rozpúšťadla (za tlaku približne 11,33 kPa). Zmes sa ochladí, pridajú sa 2 l vody a pritom sa vylúči olej. Zmes sa zahreje na 40 °C a pridá sa ďalší 1,0 l vody. Vákuovou destiláciou (za tlaku 2,7 kPa) sa oddelí 700 ml zmesi toluénu a vody. Pridajú sa 2 l vody a zmes sa nechá 10 dní stáť. Produkt sa odfiltruje a premyje tromi dávkami hexánu. Vákuovým vysušením sa získa 1,7 kg 4-metyl-3-oxo-N-fenylpentánamidu vo forme hydrátu s teplotou topenia 46,5 až 58,8 °C.

HPLC: 98,8 %, retenčný čas 3,56 min., zmes acetonitril/voda (65 : 35), vztiahnuté na sušinu.

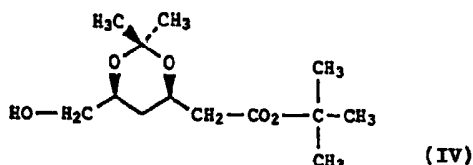
VPC: 87,6 %, retenčný čas 12,43 min., tiež 10,8 % anilínu (rozklad).

PATENTOVÉ NÁROKY

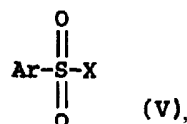
1. Spôsob syntézy (4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-kyano-metyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetátu vzorca (I)



v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa v prvom stupni na zlúčeninu vzorca (IV)



pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca (V)

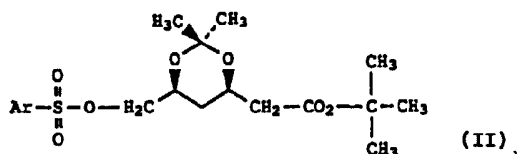


kde

Ar predstavuje fenylskupinu substituovanú jedným alebo dvoma substituentmi zvolenými zo súboru zahŕňajúceho halogén a nitroskupinu a

X predstavuje halogén,

v prítomnosti bázy a rozpúšťadla, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (II)



kde Ar má uvedený význam a potom sa v druhom stupni na vzniknutú zlúčeninu všeobecného vzorca (II) pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca (VI)



kde M predstavuje alkalický kov, striebro alebo jednomocnú meď, v rozpúšťadle pri teplote od 0 °C do 100 °C za vzniku zlúčeniny vzorca (I).

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa v prvom stupni bázy volia zo súboru zahŕňajúceho trietylamin, diizopropyletylamin a 4-dimetylamínopyridín.

3. Spôsob podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa ako báza použije trietylamin.

4. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa v prvom stupni rozpúšťadlo volí zo súboru zahŕňajúceho pyridín, toluén a metylénchlorid.

5. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa ako rozpúšťadlo použije metylénchlorid.

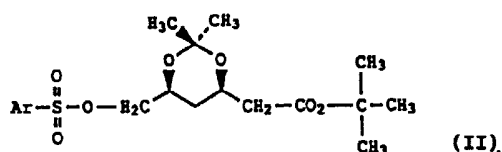
6. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa v druhom stupni zlúčenina všeobecného vzorca (VI) volí zo súboru zahŕňajúceho kyanid lítny, kyanid sodný, kyanid draselný, kyanid strieborný a kyanid meďný.

7. Spôsob podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa ako zlúčenina všeobecného vzorca (VI) použije kyanid sodný.

8. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa v druhom stupni rozpúšťadlo volí zo súboru zahŕňajúceho etanol, dimetylsulfoxid, dimetylformamid, dimetylpropylénmočovinu, dimetyletylénmočovinu, tetrametylmočovinu, N-metylpyrolidinón, tetrahydrofurán, metylénchlorid, zmes metylénchloridu a vody s prísadou kvárternej amóniovej soli, toluén a zmes toluénu a vody s prísadou kvárternej amóniovej soli.

9. Spôsob podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa ako rozpúšťadlo použije dimetylsulfoxid.

10. Medziprodukty pre spôsob podľa nároku 1 všeobecného vzorca (II)



kde Ar predstavuje fenylskupinu substituovanú jedným alebo dvoma substituentmi zvolenými zo súboru zahŕňajúceho halogén a nitroskupinu.

11. Medziprodukty podľa nároku 10, spadajúce do súboru zahŕňajúceho

(4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(4-brómbenzén)sulfonyloxymetyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetát;

(4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(4-chlórbenzén)sulfonyloxymetyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetát;

(4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(2,5-dichlórbenzén)sulfonyloxymetyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetát;

(4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(2-nitrobenzén)sulfonyloxymetyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetát a

(4R-cis)-1,1-dimetyletyl-6-(4-nitrobenzén)sulfonyloxymetyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4-acetát.

Koniec dokumentu