

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

292 867

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000 - 4132**

(22) Přihlášeno: **21.06.1994**

(30) Právo přednosti:
01.07.1993 IT 1993/MI001418

(40) Zveřejněno: **17.04.1996**

(Věstník č. 4/1996)

(47) Uděleno: **29.10.2003**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17.12.2003**
(Věstník č. 12/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP94/02061**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/001354**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 241/08

//(A 61 K 31/495, A 61 P 29/00)

(73) Majitel patentu:

AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A., Roma, IT;

(72) Původce vynálezu:

Baiocchi Leonardo, Roma, IT;
Cioli Valerio, Roma, IT;

(74) Zástupce:

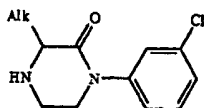
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

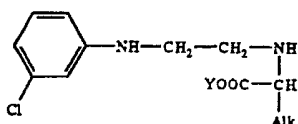
Způsob cyklizace anilinových derivátů

(57) Anotace:

Způsob cyklizace sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém Y a Alk, které mohou být stejné nebo rozdílné, představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, která má (R) nebo (S) konfiguraci za vzniku sloučeniny obecného vzorce V, která má stejnou absolutní konfiguraci jako sloučenina obecného vzorce VI, který se provádí v přítomnosti vodného roztoku silné kyseliny, přičemž po ohřátí se získá požadovaná sloučenina obecného vzorce V zalkalizováním výsledného roztoku.



(V)



(VI)

CZ 292867 B6

Způsob cyklizace anilinových derivátů

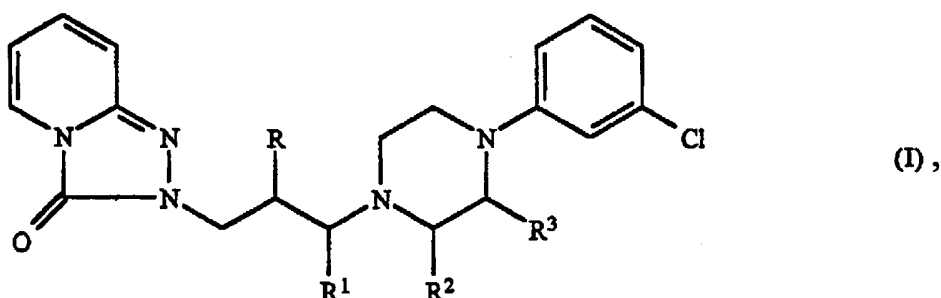
Oblast techniky

5

Vynález se týká způsobu cyklizace anilinových derivátů, které vedou k přípravě různých piperazinylových derivátů majících cenné farmakologické vlastnosti.

10 Dosavadní stav techniky

V mezinárodní patentové přihlášce PCT/EP93/00080 se popisuje skupina nových sloučenin obecného vzorce I:



15 ve kterém pouze jeden ze substituentů, R, R¹, R², R³ představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, zatímco ostatní představují atom vodíku.

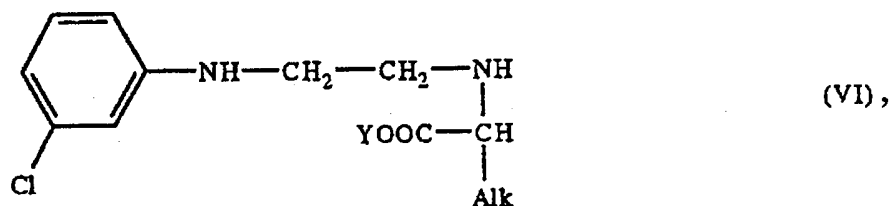
Farmakologické hodnoty, uváděné ve výše citované patentové přihlášce, ukazují, že sloučenina obecného vzorce I vykazuje farmakologický profil podobný farmakologickému profilu trazodonu (což je sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R = R¹ = R² = R³ = atom vodíku), ovšem
20 současně projevuje určité výhody, jako je například snížená afinita na adrenergní receptory.

Metodou uvedenou v této publikované mezinárodní patentové přihlášce ovšem nelze provést některé cyklizační reakce, které vedou k úplné racemizaci produktu.

25

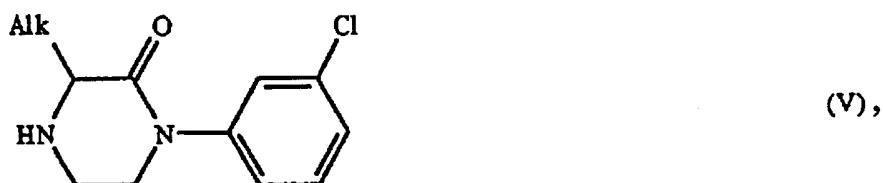
Podstata vynálezu

Podstatu předmětného vynálezu představuje způsob cyklizace sloučeniny obecného vzorce VI:



30

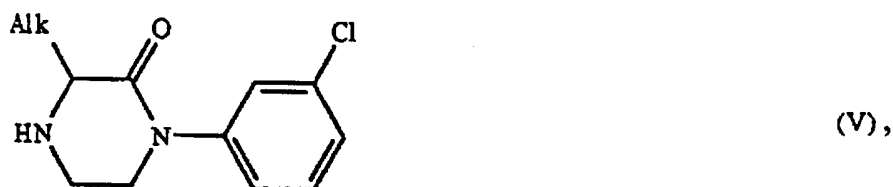
ve kterém Y a Alk, které mohou být stejné nebo rozdílné, představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, která má (R) nebo (S) konfiguraci za vzniku sloučeniny obecného vzorce V:



5 která má stejnou absolutní konfiguraci jako sloučenina obecného vzorce VI,
přičemž podstata tohoto postupu spočívá v tom, že se tato cyklizační reakce provádí v přítom-
nosti vodného roztoku silné kyseliny, přičemž po ohřátí se získá požadovaná sloučenina
obecného vzorce V zalkalizováním výsledného roztoku.

10 Ve výhodném provedení tohoto způsobu postupu je uvedenou silnou kyselinou kyselina
chlorovodíková.

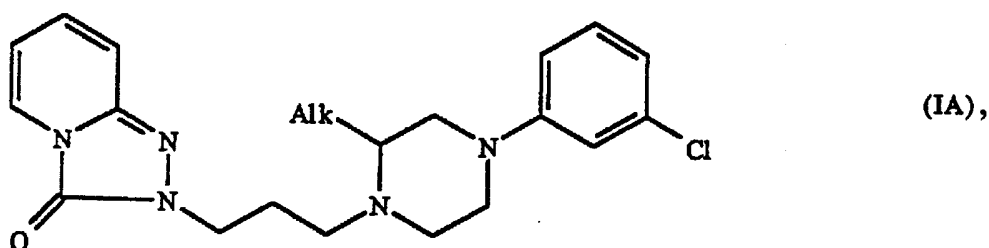
Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží (S) nebo izomer sloučeniny obecného vzorce V:



10 ve kterém Alk znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku.

15 Cyklizaci sloučeniny obecného vzorce VI na sloučeninu obecného vzorce V není možno provést
metodou uvedenou v mezinárodní patentové přihlášce PCT/EP93/00080, zmiňovanou v souvis-
losti s odpovídajícími racemickými sloučeninami, neboť tato metoda způsobuje úplnou racemiza-
ci. Po celé řadě neúspěšných pokusů, které vedly buďto k racemizaci, nebo ke zpětnému získání
nezměněné sloučeniny obecného vzorce VI, bylo podle předmětného vynálezu zcela neočeká-
vatelně zjištěno, že požadovanou cyklizaci je možno velice snadno provést rozpouštěním
20 sloučeniny obecného vzorce VI ve vodném roztoku silné kyseliny a po krátkém ohřívání odděle-
ním požadované sloučeniny obecného vzorce V alkalizací výsledného roztoku.

Postup cyklizace podle předmětného vynálezu vede k meziproductům, které jsou cennými
látkami při získání cílového produktu, piperazinylového derivátu obecného vzorce IA:



25 ve kterém Alk znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,
a jejich adiční soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami, ve formě (S) a (R) enantiomeru.

30 Jako příklad vhodných výše uvedených kyselin je možno uvést kyselinu chlorovodíkovou,
kyselinu bromovodíkovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu sírovou, kyselinu mléčnou, kyselinu
jantarovou, kyselinu vinnou, kyselinu octovou, kyselinu jablečnou, kyselinu citrónovou, kyselinu
benzoovou, kyselinu 2-naftalensulfonovou, kyselinu adipovou a kyselinu pimelovou.

35 Autory předmětného vynálezu bylo zcela neočekávatelně zjištěno, že oba enantiomery odvozené
od sloučenin obecného vzorce I, to znamená jak (S) tak (R) enantiomer obecného vzorce I, ve
kterých R, R¹ a R³ představují atom vodíku a R² představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 3
atomy uhlíku, projevují lepší analgetickou účinnost než jejich odpovídající racemáty.

40 Tato zjištěná skutečnost podle uvedeného vynálezu je ještě překvapivější z toho důvodu, že oba
uvedené enantiomery mají nižší alifatickou účinnost, a z toho vyplývající méně nežádoucí účinky
v porovnání s jejich odpovídajícími racemáty.

V porovnání s odpovídajícími racemáty jsou sice oba (R) a (S) enantiomery účinnější, ovšem je třeba uvést, že (S) enantiomery jsou účinnější než (R) enantiomery. Z tohoto důvodu představují (S) enantiomery výhodné sloučeniny podle uvedeného vynálezu.

Pokud se týče významu zbytku Alk, potom je třeba uvést, že ve výhodném provedení podle vynálezu je tímto substituentem methylová skupina.

Ze shora uvedeného je teda patrné, že výhodnou sloučeninou je (S) –enantiomer obecného vzorce IA, ve kterém Alk znamená methylovou skupinu.

Analgetická účinnost sloučenin obecného vzorce IA byla prokázána na myších, které byly použity k provedení fenylichinonového testu, při kterém bylo použito subkutánního podávání (viz. Pharmacol. Exp. Ther., 125, str. 237–240, 1959). Při provádění tohoto testu bylo použito třicet myší, kterým byly podávány jednotlivé produkty podle vynálezu. Získané experimentální výsledky jsou uvedeny v následující tabulce č. 1.

Tabulka 1

Sloučenina IA		Analgetická účinnost (fenylchinon), ED ₅₀ (mg/kg)
Forma	Alk	
racemát	CH ₃	> 12,50
(R)	CH ₃	9,02
(S)	CH ₃	7,80

Z výsledků uvedených v tabulce 1 je zřejmé, že k dosažení stejného analgetického účinku je zapotřebí použít vyšší dávky racemické sloučeniny. Tato skutečnost znamená, že racemická sloučenina má menší analgetickou účinnost v porovnání s účinností jednotlivých enantiomerů. Z výsledků uvedených v tabulce 1 je zřejmé, že (S) –enantiomer je účinnější než (R) –enantiomer.

Ukazatelem nežádoucích účinků je interference s adrenergním systémem a z tohoto důvodu bylo podle předmětného vynálezu provedeno vyhodnocení stejných výše uvedených sloučenin jak pokud se týče schopnosti vázat se na alfa-1 adrenergní receptory; hodnoty IC₅₀ (viz následující tabulka 2), tak i pokud se týče alfalytické účinnosti (viz výsledky v následující tabulce č. 3).

Pokud se týče testu vazby na receptory, potom je možno odkázat na publikaci: „Molecular Pharmacology“, 20, 295–301, (1981).

Pokud se týče vyhodnocení alfalytické účinnosti, potom je možno uvést, že tento test byl proveden s izolovaným orgánem (chánovod krys) podle metody popsané v publikaci: „Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology“, 6, 252–279, (1979).

Získané výsledky výše uvedených testů jsou uvedeny v následujících tabulkách č. 2 a 3.

Tabulka 2

Sloučenina IA		Afinita pro alfa-1 adrenergní receptory (IC ₅₀)
Forma	Alk	
racemát	CH ₃	471
(R)	CH ₃	533
(S)	CH ₃	981

Tabulka 3

Sloučenina IA		Alfalytická účinnost PA ₂
Forma	Alk	
racemát	CH ₃	7,70 ± 0,7
(R)	CH ₃	6,75 ± 0,2
(S)	CH ₃	5,40 ± 0,7

- 5 Pokud se týče výsledků uvedených v tabulce 2, potom je třeba dodat, že afinita na alfa-1 adrenergní receptory je tím vyšší, čímž je nižší hodnota IC₅₀, přičemž podle výsledků uvedených v tabulce 3 je alfalytická účinnost tím vyšší, čímž vyšší je hodnota pA₂. Rovněž i v tomto případě, tj. v případě výsledků uvedených v tabulkách 2 a 3, je třeba uvést, že uvedené hodnoty jsou zcela neočekávatelné, neboť je z nich patrné, že jak interference s adrenergními receptory, tak i alfalytická účinnost, a tím nežádoucí účinky jak (S)-enantiomerů tak (R)-enantiomerů, jsou nižší než jak bylo zjištěno u racemátu, i když je alfalytická účinnost (S)-enantiomeru nižší než je alfalytická účinnost (R)-enantiomeru.

- 15 Takže pro enantiomery a racemát obecného vzorce IA platí, že čím je vyšší analgetická účinnost, tím je nižší nežádoucí alfalytická účinnost.

Sloučeniny obecného vzorce IA je možno připravit frakční krystalizací solí těchto sloučenin s opticky aktivní kyselinou a stereospecifickou syntézou.

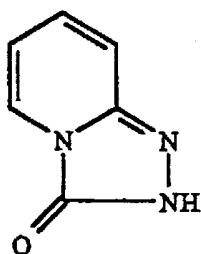
- 20 Při provádění první výše uvedené metody se ukázalo jako zejména vhodné použití solí s kyselinou vinnou.

- 25 Postup přípravy enantiomerů obecného vzorce IA probíhá tak, že se racemická směs obecného vzorce IA převede na sůl s (R,R nebo S,S) vinnou kyselinou, pár takto získaných diastereomerních solí se oddělí frakční krystalizací ze vhodného rozpouštědla, a v případě potřeby se takto získaný enantiomer převede na sůl s fyziologicky přijatelnou kyselinou.

Jako příklad vhodných rozpouštědel je možno uvést nižší alkoholy a vodu.

- 30 Výše uvedené soli enantiomerů s (R,R nebo S,S) vinnou kyselinou představují rovněž nové sloučeniny.

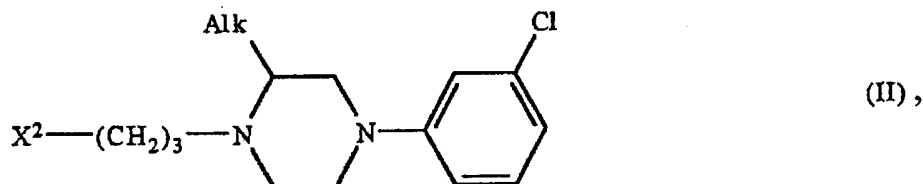
Stereospecifická syntéza enantiomerů obecného vzorce IA a jejich adičních solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami se provádí tak, že se sloučenina vzorce III:



(III) ,

35

nebo sůl alkalickým kovem této sloučeniny uvede do reakce s piperazinovou sloučeninou obecného vzorce II:



ve kterém:

Alk má stejný význam jako bylo uvedeno shora, a

5

X^2 znamená odštěpitelnou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího chlor, brom a skupiny $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{Z}$, kde

10

Z představuje alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu, přičemž sloučenina obecného vzorce II má absolutní (R) nebo (S) konfiguraci, v přítomnosti vhodného organického ředidla nebo směsi organických ředidel při teplotě pohybující se v rozmezí od 40 °C do teploty varu reakční směsi, přičemž popřípadě se takto získaný enantiomer převede na sůl s fyziologicky přijatelnou kyselinou.

15

Výše uvedená reakce v podstatě zahrnuje alkalizaci sekundární aminové skupiny, přičemž je možno ji provést běžně známým způsobem podle dosavadního stavu techniky, viz. například publikace J. March, Advanced Organic Chemistry, třetí vydání, J. Wiley & Sons, N.Z., str. 364–365.

20

Ve výhodném provedení se do této reakce uvádí sloučenina obecného vzorce III ve formě své alkalické soli, jako je například sodná sůl, jak je to například zmiňováno v patentu Spojených států amerických US 3 381 009.

25

V obvyklém případě znamená Z methylovou skupinu, fenylovou skupinu, tolylovou skupinu a p-bromfenylovou skupinu.

30

Tato výše uvedená reakce se ve výhodném provedení provádí reakcí sodné soli uvedené sloučeniny obecného vzorce III se sloučeninou obecného vzorce II v přítomnosti vhodného organického ředidla nebo směsi organických ředidel a při teplotě pohybující se v rozmezí od 40 °C do teploty varu reakční směsi. Jako příklad vhodných organických ředidel je možno uvést aromatické uhlovodíky, alifatické alkoholy, amidy a směsi těchto látek.

35

Jako příklad výhodných aromatických uhlovodíků je možno uvést následující látky: benzen, toluen a xylén. Jako příklad výhodných alifatických alkoholů je možno uvést butanol, t-butanol, s-butanol, izobutanol, pentanol a t-pentanol. Příkladem výhodné amidové sloučeniny je dimethylamid.

Stereospecifickou syntézu sloučenin obecného vzorce II je možno provést tak, že se do reakce uvede sloučenina obecného vzorce VIII:



40

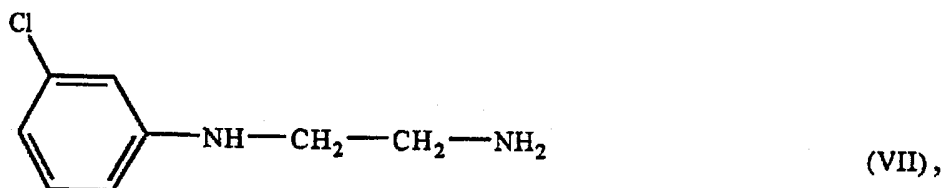
ve kterém:

Alk má stejný význam jako bylo uvedeno shora,

45

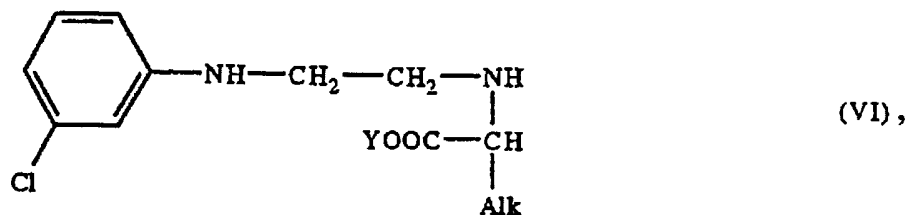
X^1 znamená skupinu $\text{CH}_3-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}-$ nebo atom halogenu, a

Y znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,
která má absolutní (S) nebo (R) konfiguraci, se sloučeninou vzorce VII:



5

za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI:



ve kterém mají Y a Alk stejný význam jako bylo uvedeno shora,

- 10 která má (R) absolutní konfiguraci, jestliže sloučenina obecného vzorce VIII má (S) konfiguraci a naopak.

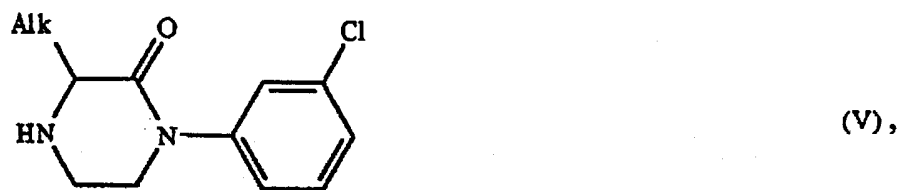
Tato reakce sloučeniny obecného vzorce VIII se sloučeninou vzorce VII k získání sloučeniny obecného vzorce VI se ve výhodném provedení podle vynálezu provádí v přítomnosti akceptoru kyseliny a za použití vhodného rozpouštědla.

15

Jako příklad vhodných akceptorů kyseliny je možno uvést triethylamin a pyridin.

20 Jako příklad vhodných rozpouštědel je možno uvést aromatické uhlovodíky, jako je například toluen a xylen.

Sloučenina obecného vzorce VI se potom cyklizuje, čímž se získá sloučenina obecného vzorce V:



která má stejnou absolutní konfiguraci jako sloučenina obecného vzorce VI.

25

Takto získaná sloučenina obecného vzorce V se potom redukuje, což je možno provést obdobným způsobem jako je to uvedeno v souvislosti s reakčním schématem 3 ve výše citované mezinárodní patentové přihlášce PCT/EP93/00080.

- 30 Uvedená příprava potom probíhá uvedeným způsobem jako je popsáno ve výše uvedené mezinárodní patentové přihlášce v souvislosti s reakčním schématem 2.

Jak během provádění cyklizačního stupně (VI → V), tak i během všech následně prováděných stupňů nenastává žádná inverze výše uvedené konfigurace, čímž je možno získat konečnou sloučeninu obecného vzorce IA, která má stejnou absolutní konfiguraci jako je konfigurace

35

sloučeniny obecného vzorce V. Případná racemizace, jestli k ní vůbec dojde, probíhá ve velmi malém rozsahu.

5 Z praktických důvodů je možno sloučeniny obecného vzorce IA podávat ve formě v jaké jsou připraveny, ovšem výhodné je podávat tyto látky ve formě farmaceutických prostředků.

10 Tyto farmaceutické prostředky tvoří další aspekt předmětného vynálezu, přičemž jejich podstata spočívá v tom, že obsahují terapeutické množství přinejmenším jednoho enantiomeru obecného vzorce IA nebo adiční soli této sloučeniny s fyziologicky přijatelnou kyselinou společně s kapalným nebo pevným farmaceutickým nosičovým materiálem.

15 Tyto farmaceutické prostředky mohou být v pevné formě, jako jsou například tablety, pilulky potažené cukrem, kapsle, prášky a pomalu se uvolňující formy, nebo se mohou vyskytovat v polokapalně formě, jako jsou například krémy a masti, nebo mohou být v kapalně formě, jako jsou například roztoky, suspenze a emulze.

20 Kromě uvedených běžných nosičových materiálů mohou tyto prostředky podle vynálezu obsahovat rovněž vhodné farmaceutické pomocné látky, jako jsou konzervační přísady, stabilizátory, emulgační přísady, soli a barviva.

V případě potřeby dané konkrétní terapeutické aplikace mohou tyto prostředky podle vynálezu obsahovat rovněž i další kompatibilní účinné složky, jejichž současné podávání je terapeuticky vhodné.

25 Při praktickém terapeutickém použití se může účinné množství sloučeniny obecného vzorce IA, určené k podávání za účelem léčení, měnit v širokém rozmezí v závislosti na různých známých faktorech, jako je například specifické terapeutické použití, forma farmaceutického prostředku, způsob podávání a účinnost specifického enantiomeru podle vynálezu, který je použit. Nicméně potřebné optimální účinné množství je možno snadno určit jednoduchými rutinními postupy.

30 Všeobecně je možno uvést, že denní dávka enantiomerů obecného vzorce IA se ve výhodném provedení pohybuje v rozmezí od 0,1 do 10 miligramů/kilogram tělesné hmotnosti.

35 Farmaceutické prostředky je možno připravit podle běžných metod známých z farmaceutické praxe a dostatečně známých z dosavadního stavu techniky, které zahrnují míchání, granulaci a v případě potřeby stlačování, nebo různé metody promíchávání a rozpouštění složek, prováděné podle potřeby k získání konečných vhodných forem.

40 Příklady konkrétního provedení

V následujícím budou farmakologicky účinné enantiomery a jejich postup přípravy a meziprodukty popsány s pomocí konkrétních příkladů provedení, které mají za účel vynález blíže ilustrovat, aniž by jej jakýmkoliv způsobem omezovaly.

45

Příklad 1

50 Podle tohoto příkladu bylo použito směsi 12,5 gramu (což představuje 0,032 mol) racemátu (tzn. sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém $R = R^1 = R^3 = CH_3$ představující bázi), a 4,8 gramu (což představuje 0,032 mol) v přírodě se vyskytující (R,R) kyseliny vinné ve 125 mililitrech absolutního ethylalkoholu, přičemž tato směs byla krátce zahřata na téměř teplotu varu a toto zahřívání bylo prováděno tak dlouho, dokud nedošlo k úplnému rozpuštění.

Pevná látka, která byla oddělena po ochlazení, byla odfiltrována a rekrystalována z absolutního ethylalkoholu, což bylo prováděno tak dlouho, dokud nebylo dosaženo konstantní teploty tání.

Teplota tání : 151 až 152 °C

5 $[\alpha]_D^{20} = +13,2^\circ \pm 0,3$ (1 % ve vodě).

Odpovídající báze byla získána suspendováním této soli ve vodě a zalkalizováním této suspenze práškovitým uhličitanem draselným.

10 Zbytek po extrahování dichlormethanem vykazoval následující hodnoty:

Teplota tání : 63 až 65 °C (hexan),

$[\alpha]_D^{20} = +32,0^\circ \pm 0,3$ (1 % v absolutním ethylalkoholu).

15 Hydrochlorid:

teplota tání : 122 až 124 °C (z ethylalkoholu, hygrokopická látka),

Sulfát:

teplota tání : 204 až 205 °C,

20

Maleát:

teplota tání : 142 až 143 °C.

25 (R)-báze byla potom získána ze zfiltrovaného roztoku, ze kterého byla předtím oddělena (S) (R,R) sůl. (R) (S,S) sůl byla oddělena ochlazením. Tato sůl měla stejnou teplotu tání (151 až 152 °C) jako (S) (R,R) sůl;

$[\alpha]_D^{20} = -13,2^\circ \pm 0,3$.

Odpovídající báze měly teplotu tání 63 až 65 °C;

30 $[\alpha]_D^{20} = -32,0^\circ \pm 0,3$ (1 % v ethylalkoholu).

Hydrochlorid:

teplota tání : 122 až 124 °C (hygrokopická látka).

35

Příklad 2

(a) Postup přípravy (R)-1-(3-chlorfenyl)-3-methylpiperazin-2-onu.

(Sloučenina obecného vzorce V : $\text{Alk} = \text{CH}_3$).

40

Podle tohoto provedení byl roztok obsahující 18,4 gramu (což představuje 0,108 mol) N-(3-chlorfenyl)-ethandiaminu [viz. J. Med. Chem., 9, 858-860, 1960)], dále 19,3 mililitru (což představuje 0,119 mol) ethylesteru kyseliny (S)-methansulfonfylmléčné a 22,8 mililitru (což je 0,163 mol) triethylaminu ve 200 mililitrech toluenu zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu přes noc.

45

Takto připravená reakční směs byla promyta vodou a extrahována roztokem 1 N kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze byla potom zalkalizována pomocí přídatku práškového uhličitanu draselného a potom byla provedena extrakce této reakční směsi methylenchloridem.

50

Tímto způsobem byla získána bazická látka, která byla vyčištěna mžikovou chromatografickou metodou (na silikagelu; jako elučního činidla bylo použito směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 1 : 1).

Olejový zbytek, získaný po odpaření použitého rozpouštědla, byl rozpuštěn v 10 dílech hmotnostních 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a výsledný roztok byl zahříván při varu tak dlouho, dokud nezmizela výchozí látka (analýza metodou TLC).

- 5 Požadovaný produkt byl potom oddělen zalkalizováním tohoto podílu alkalickým uhličitánem (sodným nebo draselným):
 $[\alpha]_D^{20} = +50,0^\circ$.

- 10 (b) Postup přípravy (R)-2-[3-[4-(3-chlorfenyl)-1-(2-methyl)piperazinyl]propyl]-1,2,4-triazol[4,3-a]-pyridin-3(2H)-onu.
 (Sloučenina obecného vzorce IA : Alk = CH₃).

- 15 Požadovaná titulní sloučenina byla připravena tak, že jako výchozí látky bylo použito sloučeniny podle předchozího stupně (a), přičemž bylo použito podobného postupu jako je postup popsáný v mezinárodní patentové přihlášce PCT/EP93/00080.

Báze:

$[\alpha]_D^{20} = -31,8^\circ$ (1 % v ethylalkoholu),

- 20 Hydrochlorid:
 teplota tání : 122 až 124 °C (rovněž ve směsi se vzorkem připraveným podle příkladu 1.

- (R)-1-(3-chlorfenyl)-3-methylpiperazin, to znamená meziprodukt postupu (sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém Alk = CH₃) měl hodnotu specifické otáčivosti :
 25 $[\alpha]_D^{20} = +15,0^\circ$ (1 % v ethylalkoholu).

Příklad 3

- 30 Postup přípravy (S)-2-[3-[4-(3-chlorfenyl)-1-(2-methyl) piperazinyl]propyl]-1,2,4-triazol-[4,3-a]pyridin-3(2H)-onu.
 (Sloučenina obecného vzorce IA : Alk = CH₃).

- 35 Požadovaná titulní sloučenina byla připravena podobným způsobem jako je uvedeno v příkladu 2, viz výše, s tím rozdílem, že byl ethylester kyseliny (S)-methansulfonyl-mléčné nahrazen ekvimolárním množstvím ethylesterem (R)-2-brompropionové kyseliny.

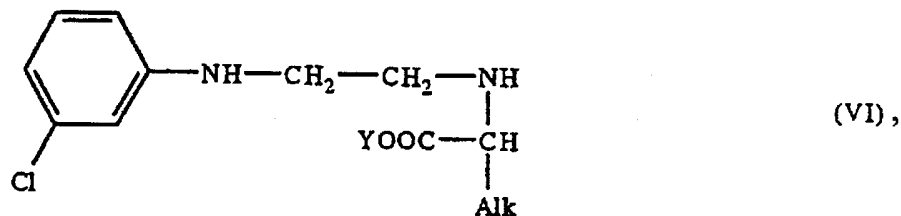
Báze:

teplota tání : 63 až 65 °C

- 40 $[\alpha]_D^{20} = +32,0^\circ$ (1 % v ethylalkoholu).

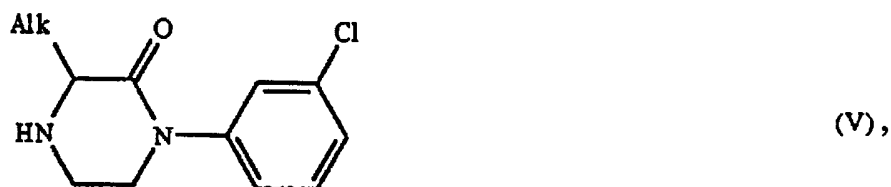
PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob cyklizace sloučeniny obecného vzorce VI:



ve kterém Y a Alk, které mohou být stejné nebo rozdílné, představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

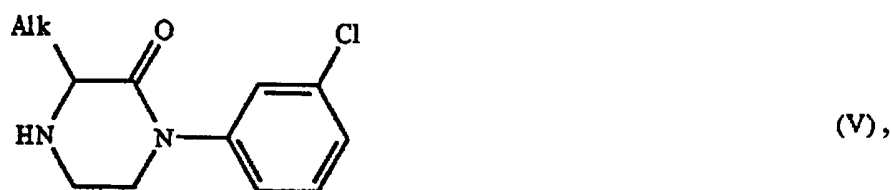
- 10 která má (R) nebo (S) konfiguraci za vzniku sloučeniny obecného vzorce V:



která má stejnou absolutní konfiguraci jako sloučenina obecného vzorce VI, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se tato cyklizační reakce provádí v přítomnosti vodného roztoku silné kyseliny, přičemž po ohřátí se získá požadovaná sloučenina obecného vzorce V zalkalizováním výsledného roztoku.

- 15 2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedenou silnou kyselinou je kyselina chlorovodíková.

- 20 3. (S) nebo (R) Izomer sloučeniny obecného vzorce V:



ve kterém Alk znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku.

25

Konec dokumentu
