

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2011-835**
(22) Přihlášeno: **16.12.2011**
(40) Zveřejněno: **26.06.2013**
(Věstník č. 26/2013)
(47) Uděleno: **23.10.2013**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **04.12.2013**
(Věstník č. 49/2013)

(11) Číslo dokumentu:

304 171

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 319/06 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
C07D 277/76 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

US 5 248 793; US 2003/0018199; WO 2011/132172.

(73) Majitel patentu:

Zentiva, k.s., Praha -10, Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:

Stach Jan Ing., Praha 9, CZ
Rádl Stanislav, Květnice, CZ

(74) Zástupce:

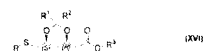
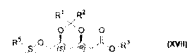
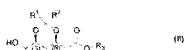
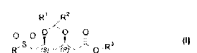
Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a
advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská
37, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy chráněných chirálních sulfon
- diolů**

(57) Anotace:

Předmětem řešení je způsob přípravy sloučeniny vzorce I reakcí alkoholu vzorce II a sulfonylchloridu ze skupiny 4-halosulfonylchloridu za vzniku sulfonyloxyderivátu vzorce XVII, který dále reaguje s thiolem vzorce IX, nebo 2-merkaptobenzothiazolem vzorce X za vzniku sulfidu XVI, který se dále zoxídjuje na sulfon vzorce I, přičemž reakce sulfonyloxyderivátu s thiolem se provádí v přítomnosti rozpouštědla ze skupiny dipolárních aprotických rozpouštědel a uhličitanu alkalického kovu za teploty v rozmezí od 30 °C do teploty varu příslušného rozpouštědla. Chráněné chirální sulfon-diolů jsou důležitými meziproducty pro syntézu inhibitorů HMG-CoA reductázy, např. pitavastatinu.



CZ 304171 B6

Způsob přípravy chráněných chirálních sulfon – diolůOblast techniky

Vynález se týká zlepšeného způsobu přípravy chirálních sulfon – diolů, důležitých meziproduktů pro syntézu inhibitorů HMG–CoA reduktázy.

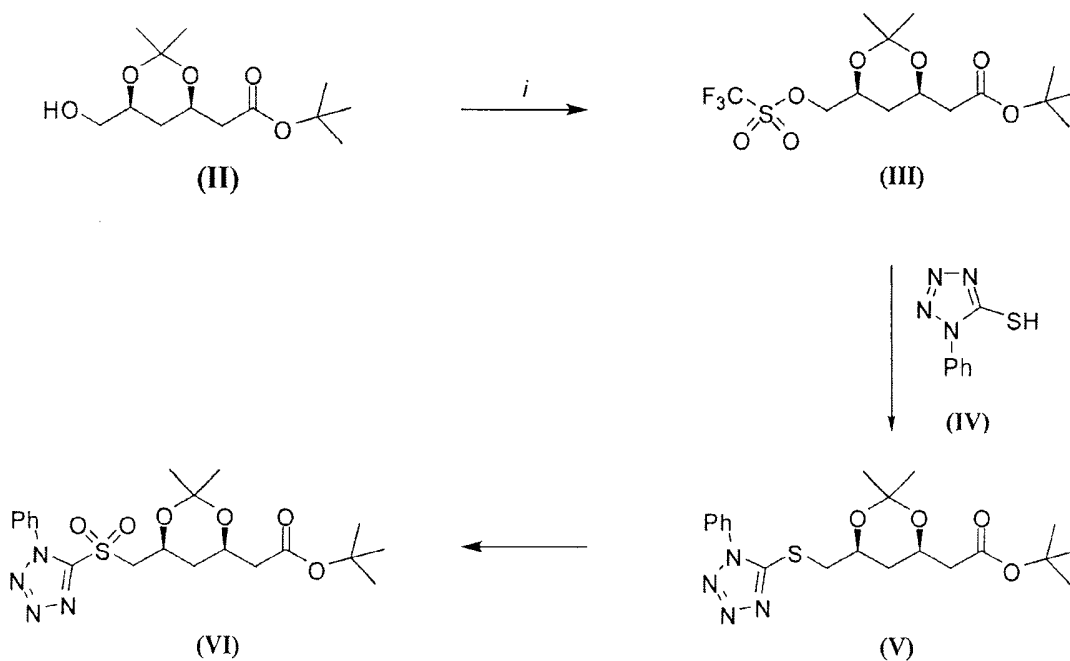
Dosavadní stav techniky

Chráněné chirální sulfon–dioly obecného vzorce I,



kde R jsou skupiny vhodné pro použití v Julia olefinacích, jsou důležitými intermediáty pro výrobu inhibitorů HMG–CoA reduktáz.

Příprava chráněných chirálních sulfon–diolů vzorce I je popsána v dokumentu WO 02/098854, kdy je produkt získán sledem reakcí z Kaneka alkoholu vzorce II podle schématu 1.



Přestože je v patentu nárokováno použití mesyl a tosylderivátu látky vzorce III, v příkladech je uvedena pouze možnost použití triflátu, o němž je známo, že patří v nukleofilní substituci k nejlépe odstupujícím funkčním skupinám. Jeho použití však prakticky znemožňuje průmyslovou výrobu, protože cena výchozího trifluormethansulfonylanhydridu je příliš vysoká.

Přestože výměna sulfonyloxyskupiny nukleofily je obecně známá reakce, v komplexních systémech může být velmi obtížná. Například Sunay, U. a Fraser–Reid, B. (*Tetrahedron Letters*, 1986, 27, 5335–5338) nebyli schopni u sloučeniny obsahující 1,3–dioxanový kruh provést záměnu sulfonyloxyskupiny reakcí alkalickým kyanidem. Zároveň také uvádí, že methansulfonyloxy-

- analog byl nestabilní. V patentu (US 5 103 024) byla výměna fenylsulfonyloxyskupiny kyanidem dosažena za několik dní. Brower (*Tetrahedron Letters* 1992, 33, 2279–2282), zjistil, že reakce terc-butylesteru (6*S*-methansulfonyloxymethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4*R*-yl) octové kyseliny a podobného 4-toluensulfonyloxyanaloga s alkalickými kyanidy vyžaduje k dosažení úplné konverze reakční dobu několika týdnů. Pokud je nám známo, jiné substituce na podobných systémech nejsou známy.

Podstata vynálezu

10

- Podstatou vynálezu je optimalizovaný způsob výroby chirálních sulfon – diolů, důležitých meziproduktů pro syntézu inhibitorů HMG-CoA reduktázy, který je velmi vhodný pro průmyslovou výrobu. Spočívá jednak ve vylepšení reakčních podmínek reakce sulfonyloxyderivátu s thiolem za vzniku sulfidu (Schéma 2, transformace *ii*), jednak v překvapivém zjištění, že syntéza chirálních sulfonů obecného vzorce I je možná i za použití jiných sulfonyloxyderivátů než triflátu.

15

Podrobný popis vynálezu

- Opakováním Příkladu 1 z patentového dokumentu WO 02/098854 dle Schématu 2, kde $R^1 = CF_3$, byl získán chirální sulfon vzorce VI s obdobným výtěžkem, jaký je uveden v citovaném patentovém dokumentu. Při pokusu získat chirální sulfon VI s využitím levnějšího methansulfonyloxyderivátu (VIIa; $R^1 = \text{methyl}$) nebo toluensulfonyloxyderivátu (VII; $R^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), to však za podmínek v dokumentu uvedených nebylo možné (schéma 2). Klíčovou reakcí je transformace *ii*.

25

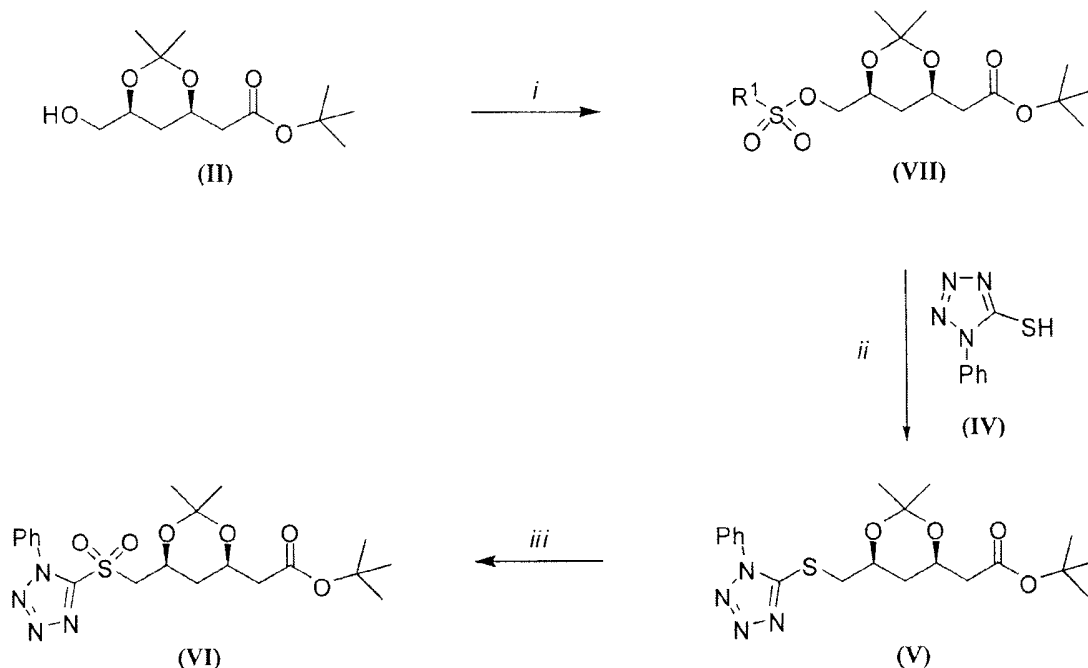


Schéma 2

- Meziprodukt (VIIa; $R^1 = \text{CH}_3$) nereaguje s thiolem vzorce VI v dichlormethanu ani za přítomnosti ethyldiisopropylaminu (použitý v uvedeném dokumentu) ani za přítomnosti uhličitanu draselného, sodného, cesného nebo lithného. Nezdařila se ani reakce v přítomnosti hydridu sodného jako báze v dimethylformamidu. Z literatury není zřejmé, zda příčinou selhání těchto reakcí není kromě nižší reaktivity také nedostatečná stabilita. Proto byl mesylderivát (VIIa; $R^1 = \text{CH}_3$) i odpovídající tosylderivát (VIIb; $R^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) získán v krystalickém stavu. Bylo zjištěno, že obě látky jsou nestabilní už za teploty místnosti, což může být způsobeno autorozkladem při

30

uvolnění příslušné kyseliny z produktu. Bylo dále zjištěno, že jejich stabilita v roztoku se zlepší přidáním báze.

- V dalších pokusech byla studována možnost využití jiných substituovaných benzensulfonyloxyderivátů, a to ze skupiny 4-X (kde X je F, Cl, Br, I) nebo 4-nitrobenzensulfonyloxyderivátů. Bylo zjištěno, že za podmínek popsanych v patentu (WO 02/098854) produkt nevzniká. Nadějnější pokusy za použití silných bází diazabicykloundecenu (DBU) a diazabicyklooktanu (DABCO) vedly ke vzniku žádaného produktu, celková čistota reakční směsi však byla nízká.
- Překvapivě dobrým systémem se ukázalo být použití uhličitanu draselného v dipolárních aprotických rozpouštědlech jako je acetonitril, aceton, methylethylketon, dimethylformamid, dimethylsulfoxid. Reakci je dobré provádět za zvýšené teploty v rozmezí od 30 °C do teploty varu příslušného rozpouštědla.
- Při srovnávacích pokusech se ukázalo, že při reakci 4-chlorbenzensulfonyloxyderivátu vzorce VIII v acetonitrilu při 60 °C za přítomnosti uhličitanu draselného jako báze zbývá po 18 hodinách v reakční směsi pouze 3 % výchozího thiolu vzorce IV. Za stejných podmínek s použitím methansulfonyloxyderivátu (VIIa; $R^1 = \text{CH}_3$) a tosylderivátu (VIIb; $R^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) obsahuje reakční směs po 18 hodinách 20 % výchozího thiolu vzorce IV, a v případě methansulfonyloxyderivátu (VIIa; $R^1 = \text{CH}_3$) po 96 h reakce je to stále 7 % výchozího thiolu vzorce IV.

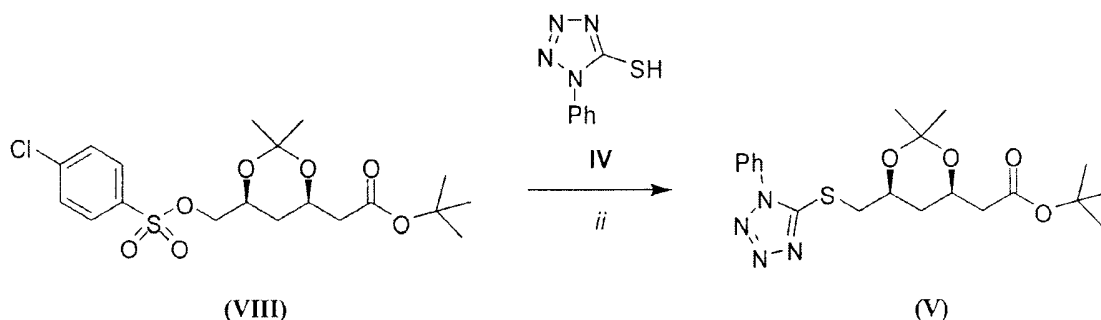


Schéma 3

- Pro reakci je možné použít i jiných thiolů, například různé thioly vzorce IX, kde R^4 je alkylskupina, nebo (ne)substituovaná arylskupina, nebo 2-merkaptobenzothiazol vzorce X.



- Z výše uvedeného vyplývá, že použití 4-halo nebo 4-nitrobenzensulfonyloxyderivátů, zejména pak 4-chlorbenzensulfonyloxyderivátu je pro přípravu sulfidu vzorce V mnohem výhodnější než použití methansulfonyloxyderivátu (VIIa; $R^1 = \text{CH}_3$) nebo toluensulfonyloxyderivátu (VIIb; $R^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$).

- Odborníkovi z oboru je zřejmé, že výše uvedený postup lze aplikovat i na reakční sekvenci začínající z obdobně substituovaných alkoholů obecného vzorce XI,



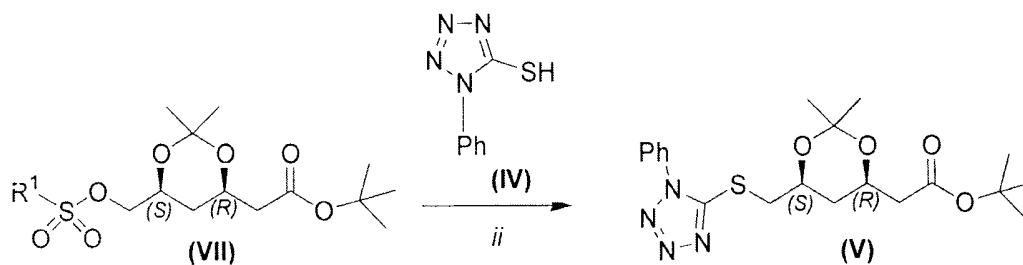
kde R^1 a R^2 jsou H, C_1 – C_4 alkyl, nebo kde R^1 a R^2 jsou představovány řetězcem $(CH)_n$, kde n může být 3 až 5, a R^3 je C_1 – C_6 (ne)rozvětvený alkyl.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují zlepšení postupu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Srovnání jednotlivých sulfonyloxyderivátů:



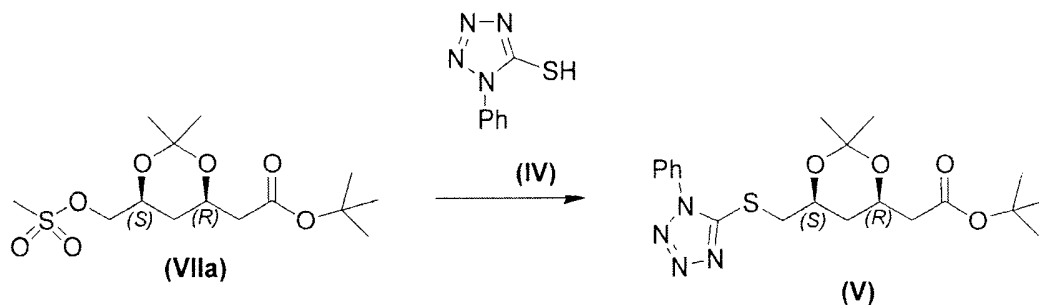
K thiolu vzorce IV (0,1g) byl přidán ekvivalent sulfonyloxyderivátu vzorce VII, potaš (0,2 g) a směs se zahřívala v acetonitrilu 18 h při 60 °C. Sledoval se obsah výchozího sulfonyloxyderivátu vzhledem k výchozímu stavu (100 %).

Výsledky shrnuje tabulka.

R^1	obsah sulfonyloxyderivátu (%) po 18 h	obsah sulfonyloxyderivátu (%) po 96 h
CH ₃	20 %	7 %
4-CH ₃ C ₆ H ₄	20 %	neměřeno
4-ClC ₆ H ₄	3 %	neměřeno

Příklad 2

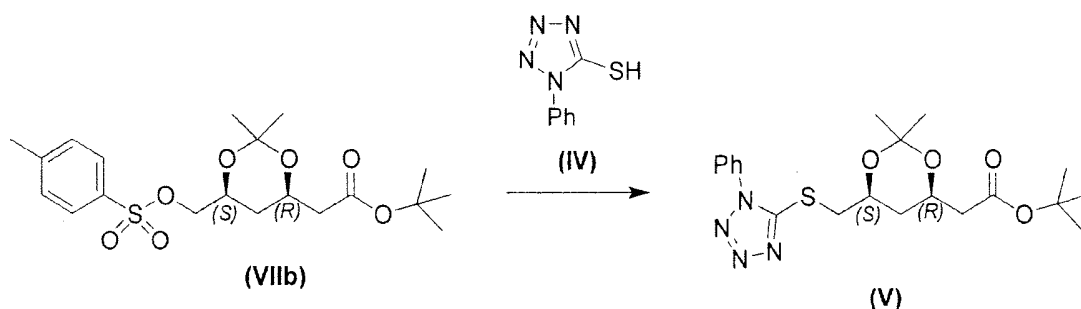
tert-Butyl [(4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl-6-[(1-fenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfanyl)methyl]-1,3-dioxan-4-yl]acetát vzorce V



K výchozímu methansulfonyloxyderivátu vzorce VIIa (0,1 g) byl přidán thiol vzorce IV (0,05 g) a ethyldiisopropylamin (0,05 g) a směs v dichlormethanu (1 ml) byla míchána 5 h při 25 °C a 5 h za varu rozpouštědla, produkt nebyl detegován.

Příklad 3

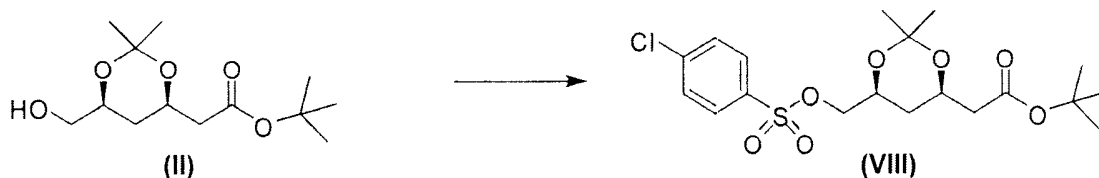
10 *tert*-Butyl [(4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl-6-[(1-fenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfanyl)methyl]-1,3-dioxan-4-yl]acetát V



15 K výchozímu tosylderivátu vzorce VIIb (0,24 g) byl přidán thiol vzorce IV (0,1 g) a ethyldiisopropylamin (0,08 g) a směs v dichlormethanu (1 ml) byla míchána 5 h při 25 °C a 5 h za varu rozpouštědla, ve směsi bylo 5 % produktu.

20 Příklad 4

tert-Butyl [(4*R*,6*S*)-6-(4-chlorbenzensulfonyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]acetát VIII



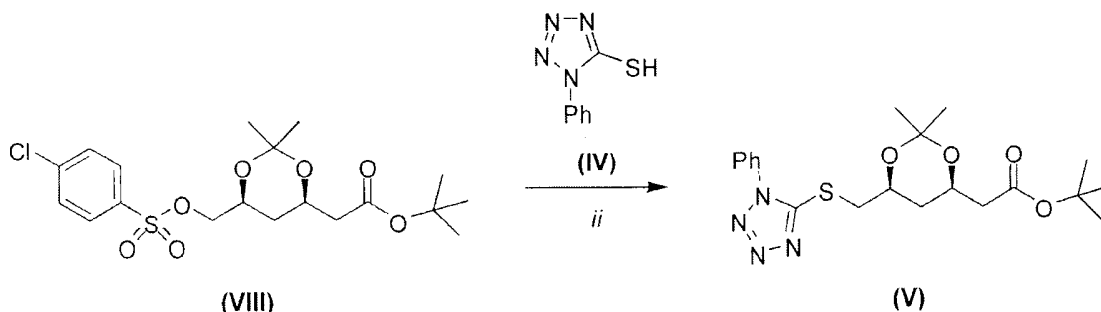
25

K alkoholu vzorce II (10 g, 38,5 mmol) v toluenu (30 ml) byl přidán triethylamin (3,9 g) a potom za chlazení při teplotě mezi 15 °C a 23 °C byl přidán během 1 h po kapkách roztok 4-chlorbenzensulfonylchloridu a směs byla dále míchána 1 h za teploty místnosti. Poté byl přidán ethylacetát a vzniklý roztok byl vytřepán nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a sušen síranem hořečnatým. Po odpaření byl surový produkt krystalován z hexanu; bylo získáno 13 g (78 %) produktu o HPLC čistotě 98,4 %. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 1,29 (3H, s); 1,38 (3H, s); 1,42 (9H, s); 1,6 (2H, m); 2,4 (2H, m); 4,2 (4H, m); 7,55 (2H); 7,85 (2H).

30

Příklad 5

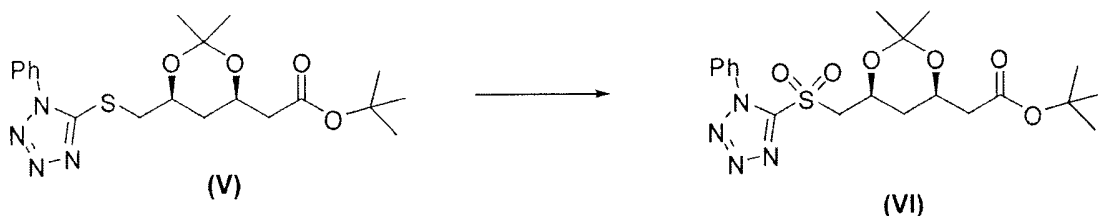
5 *tert*-Butyl [(4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl-6-[(1-fenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfanyl)methyl]-1,3-dioxan-4-yl]acetát vzorce V



10 Směs thiolu vzorce IV (10 g, 56,2 mmol), *tert*-butyl [(4*R*,6*S*)-6-(4-chlorbenzensulfonyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]acetátu vzorce VIII (23,2 g, 53,4 mmol) a uhličitany draselného (16 g, 116 mmol) v acetonu (30 ml) byla míchána za refluxu 24 h. Poté byl ke směsi přidán ethylacetát (200 ml) a voda (120 ml) a vodná a organická fáze byly odděleny. Po rozdělení byla organická fáze ještě vytřepána 10% vodným roztokem uhličitany draselného. Organická fáze byla vysušena síranem hořečnatým a po odpaření bylo získáno 20,9 g (93 %) olejovité látky o
15 HPLC čistotě 96 %, která byla bez dalšího čištění použita v následném kroku.

Příklad 6

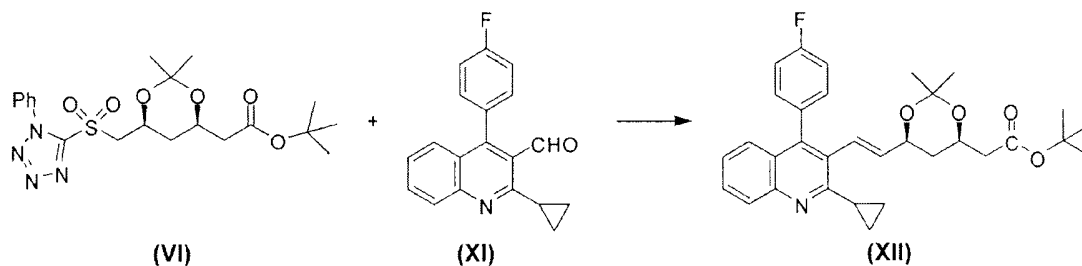
20 *tert*-Butyl [(4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl-6-[(1-fenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfanyl)methyl]-1,3-dioxan-4-yl]acetát vzorce VI



25 Do směsi *tert*-butyl [(4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl-6-[(1-fenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfanyl)methyl]-1,3-dioxan-4-yl]acetátu (V) (22,4 g, 53 mmol) v 1,2-dichlorbenzenu bylo přidáno katalytické množství dihydrátu wolframanu sodného (0,36 g), trioktylmethylamonium chloridu nebo-li aliquatu (0,9 g) a peroxidu vodíku (16 g, 30%, 141 mmol) a směs byla zahřívána 20 h při 40 °C. Poté byl přidán disiřičitan sodný (7 g) a hexan (50 ml), směs byla ochlazená na 5 °C, vyloučený produkt
30 byl odsát a následně promyt hexanem (50 ml) a vodou (100 ml). Bylo získáno 20,3 g (84 %) o HPLC čistotě 98,7 %.

Příklad 7

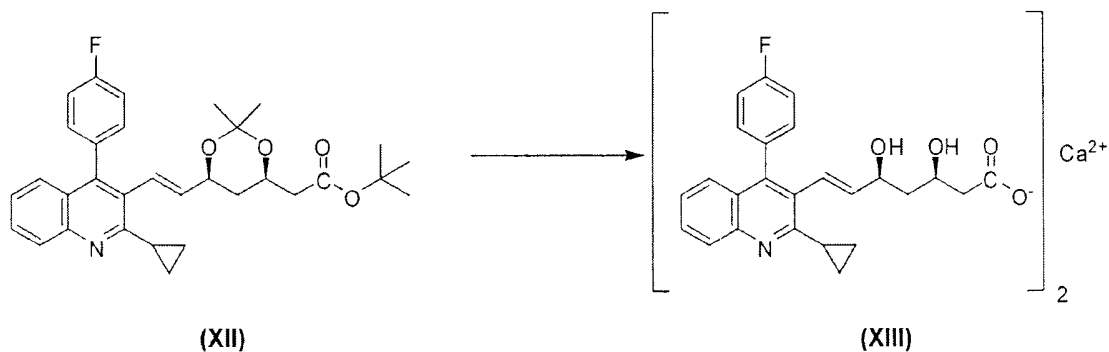
35 *tert*-Butyl [(3*R*,5*S*)-7-[2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)chinolin-3-yl]-3,5-isopropylidendioxy-6-heptenoát vzorce XII



K roztoku *tert*-butyl [(4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl-6-[(1-fenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfanyl)methyl]-1,3-dioxan-4-yl]acetátu vzorce VI (7,8 g), 17 mmol) a aldehydu vzorce XI (5 g, 17 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (40 ml) byl přidán roztok LiHDMS (18 ml, 1,06M) tak, aby teplota nepřestoupila -65°C . Směs byla dále míchána 2 h při -78°C , zředěna ethylacetátem (100 ml), a promyta roztokem uhličitanu draselného. Po vysušení byl získán odparek produktu vzorce XII (8,4 g, 94 %). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,04 (dd, 2H); 1,25 – 1,31 (m, 2H); 1,37 (s, 3H); 1,35 – 1,40 (m, 2H); 1,46 (s, 12 H), 2,33 (m, 1H); 2,44 (m, 1H); 2,54 (dd, 1H); 4,25 – 4,33 (m, 1H); 4,33 – 4,38 (m, 1H); 5,57 (dd, 1H); 6,55 (dd, 1H); 7,10 – 7,35 (m, 6H); 7,58 (dd, 1H); 7,96 (d, 1H).

Příklad 8

(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[2-Cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)chinolin-3-yl]-3,5-isopropylidendioxy-6-enová kyselina – vápenatá sůl (pitavastatin) vzorce XIII



K roztoku *tert*-butyl (3*R*,5*S*)-7-[2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)chinolin-3-yl]-3,5-isopropylidendioxy-6-heptanoát vzorce XII (5 g) v tetrahydrofuranu byla přidána vodná 10% HCl (9 ml) a směs byla míchána 4 h za teploty místnosti. Po přidání roztoku hydroxidu sodného (2 g) v 9 ml vody byla směs míchána dalších 16 h. Poté byla přidána voda (40 ml) a hexan (40 ml). Po rozdělení fází se k vodné fázi přidal methylisobutylketon (50 ml) a roztok octanu vápenatého (1 g) ve vodě (10 ml) a směs byla protřepána a oddělena. Po odpaření organické fáze bylo získáno 4,2 g (94 %) amorfního pitavastatinu vzorce XIII, HPLC identické se substancí léčivé formy Livalo.

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob přípravy chráněných chirálních sulfon–diolů vzorce I



kde R je substituovaný tetrazolylový zbytek obecného vzorce XIV,

10



kde R⁴ je alkylskupina, substituovaná nebo nesubstituovaná arylskupina, nebo benzothiazolový zbytek vzorce XV,

15



a kde R¹ a R² jsou H, C₁–C₄ alkyl, nebo kde R¹ a R² jsou představovány řetězcem (CH)_n, kde n může být 3 až 5, a R³ je rozvětvený nebo nerozvětvený C₁–C₆ alkyl,

20

reakcí alkoholu vzorce II



25

a sulfonylchloridu ze skupiny 4–halobenzensulfonylchloridu

za vzniku sulfonyloxyderivátu vzorce XVII



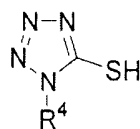
30

kde R⁵ je 4–XC₆H₄–, kde X je halogenskupina

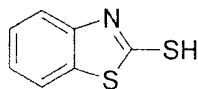
který dále reaguje s thiolem vzorce IX,

35

kde R⁴ je alkylskupina, nebo substituovaná nebo nesubstituovaná arylskupina nebo 2–merkaptobenzothiazolem vzorce X

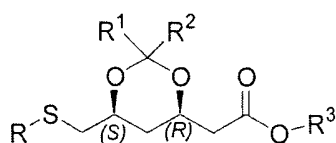


(IX),



(X),

za vzniku sulfidu XVI,



(XVI),

kde R, R¹, R² a R³ mají význam uvedený výše

který se dále zoxiduje na sulfon vzorce I,

vyznačující se tím, že se reakce sulfonyloxyderivátu s thiolem provádí v přítomnosti rozpouštědla ze skupiny dipolárních aprotických rozpouštědel a uhličitanu draselného, přičemž reakce se provádí při teplotě v rozmezí od 30 °C do teploty varu příslušného rozpouštědla.

2. Způsob přípravy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlo je zvoleno ze skupiny acetonitril, aceton, methylethylketon, dimethylformamid, dimethylsulfoxid.

3. Způsob přípravy podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlem je acetonitril.

4. Způsob přípravy podle nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že je ze skupiny sulfonylchloridů použit 4-halobenzensulfonylchlorid.

5. Způsob přípravy podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že je ze skupiny sulfonylchloridů použit *p*-chlorbenzensulfonylchlorid.

6. Způsob přípravy podle kteréhokoli z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se jako thiol použije sloučenina vzorce IX, kde R⁴ je alkylskupina, substituovaná nebo nesubstituovaná aryl skupina.

7. Způsob přípravy podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že se použije 1-fenyltetrazol-5-thiol.

8. Způsob přípravy podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že se jako thiol použije 2-merkaptobenzothiazol vzorce X.

Konec dokumentu
