

# PATENTOVÝ SPIS

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2000-804**  
 (22) Přihlášeno: **03.09.1998**  
 (30) Právo přednosti: **11.09.1997 US 1997/58618**  
 (40) Zveřejněno: **16.08.2000**  
**(Věstník č. 8/2000)**  
 (47) Uděleno: **16.01.2008**  
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **27.02.2008**  
**(Věstník č. 9/2008)**  
 (86) PCT číslo: **PCT/US1998/017993**  
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/012919**

(11) Číslo dokumentu:

**298 847**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

**C07D 309/32** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 211/24** (2006.01)  
**C07C 59/48** (2006.01)  
**C07C 205/56** (2006.01)  
**A61K 31/366** (2006.01)  
**A61K 31/18** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 95/30670 A; WO 94/11361 A; FR 2096877 A; WO 95/14012 A.

(73) Majitel patentu:

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, Kalamazoo,  
MI, US

(72) Původce:

Gage James R., Portage, MI, US  
 Kelly Robert C., Augusta, MI, US  
 Hewitt Bradley D., Kalamazoo, MI, US

(74) Zástupce:

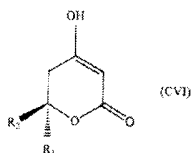
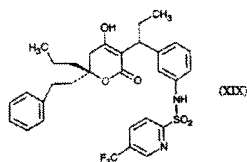
Ing. František Kania, Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300

(54) Název vynálezu:

**Způsob výroby proteázového inhibitoru**

(57) Anotace:

Předmětem vynálezu jsou meziprodukty obecného vzorce CVI pro přípravu  $[R-(R^*, R^*)]-N-[3-[1-[5,6\text{-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-(2-fenylethyl)-6-propyl-2H-pyran-3-yl]propyl]fenyl]-5-(trifluormethyl)-2-pyridinsulfonamidu}$  vzorce XIX, který je proteázovým inhibitorem využitelným při léčbě pacientů infikovaných virem HIV, a způsob jejich výroby.



**CZ 298847 B6**

## Způsob výroby proteázového inhibitoru

### Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby a meziproduktů přípravy  $[R-(R^*,R^*)]-N-[3-[1-[5,6\text{-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-(2-fenylethyl)-6-propyl-2H-pyran-3-yl]propyl]fenyl]-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinsulfonamidu$  (XIX), který je proteázovým inhibitorem využitelným při léčbě pacientů infikovaných virem HIV.

### Dosavadní stav techniky

$[R-(R^*,R^*)]-N-[3-[1-[5,6\text{-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-(2-fenylethyl)-6-propyl-2H-pyran-3-yl]propyl]fenyl]-5-(trifluormethyl)-2-pyridinsulfonamidu$  XIX je možné vyrobit postupem uvedeným v mezinárodní publikaci WO 95/30670 a WO 94/11361.

*J. Med. Chem.*, 39(22), 4349 (1996) uvádí cyklický ester VI, ale v racemické formě. Tento dokument také uvádí transformaci cyklického esteru VI na proteázový inhibitor (XIX), ale jiným způsobem syntézy.

*J. Am. Chem. Soc.*, 111, 3627 (1997) uvádí aminosloučeninu XVIII.

*Tetrahedron Letters*, 34(2), 277 – 280 (1993) uvádí metodu konverze  $\beta$ -hydroxykarbonylové sloučeniny na cyklickou sloučeninu, podobnou vzorcům VI a CVI.  $\beta$ -Hydroxykarbonylová sloučenina výše zmíněná je sekundární alkohol a sloučenina podle vynálezu je terciární alkohol. Navíc, postupy jsou zcela odlišné od postupu uvedeném v *Tetrahedron Letters*, který neoperuje s terciárními alkoholy IV a CIV podle vynálezu.

*J. Med. Chem.* 39(23), 4630 – 4642 (1996) uvádí metodu přípravy sloučenin podobných vzorcům VI a CIV, ale v racemické formě z výchozích látek, které jsou odlišné od vynálezu, stejně jako použitá metoda.

Mezinárodní publikace WO 95/14012 nárokuje cyklickou sloučeninu podobnou cyklickým sloučeninám VI, XVII a XXV podle vynálezu, ale v racemické formě. Způsobem podle vynálezu se získají tyto sloučeniny v opticky čisté formě.

### Podstata vynálezu

Uvádí se  $(R)-3\text{-hydroxy-3-(2-fenylethyl)hexanová kyselina IV}$  a její farmaceuticky přijatelné soli.

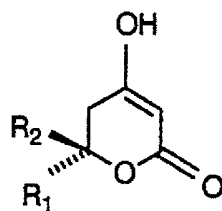
Uvádí se také  $(6R)-5,6\text{-dihydro-4-hydroxy-6-[1-(2-fenyl)ethyl]-6-propyl-2H-pyran-2-on}$ .

Dále se uvádí  $[3\alpha(R),6(R)]-5,6\text{-dihydro-4-hydroxy-3-[1-(3-nitrofenyl)propyl]-6-[1-(2-fenyl)ethyl]-6-propyl-2H-pyran-2-on}$  vzorce XVII.

Navíc je uveden  $(S)\text{-methyl-3-(3-nitrofenyl)pentanoát}$ .

Uvádí se také  $[3\alpha(R),6(R)]-5,6\text{-dihydro-4-hydroxy-3-[(Z)-1-(3-nitrofenyl)propenyl]-6-[1-(2-fenyl)ethyl]-6-propyl-2H-pyran-2-on}$ .

Uvádí se také způsob výroby hydroxylaktonu obecného vzorce CVI,



(CVI),

kde  $R_1$  je:

5  $C_1-C_6$  alkyl,

cyklohexyl,

fenyl,

10

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

$-OH$  (a jeho chráněné formy),

15

$-NH_2$  (a jeho chráněné formy),

$-H$ ,

$-NH-CO-CH_3$ ,

20

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

a kde  $\phi$  je Fenyl

25

kde  $R_2$  je:

$C_1-C_6$  alkyl,

cyklohexyl,

30

fenyl,

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

35

$-OH$  (a jeho chráněné formy),

$-NH_2$  (a jeho chráněné formy),

$-H$ ,

40

$-NH-CO-CH_3$ ,

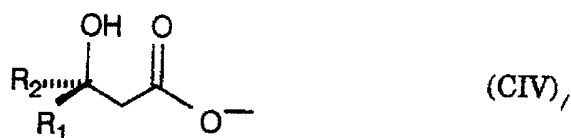
$-N(-CO-CH_3)_2$ ;

45

a kde  $\phi$  je fenyl

který zahrnuje:

(1) reakci aniontu obecného vzorce CIV



s kyselinou za vzniku volné kyseliny,

5 (2) extrakci formy volné kyseliny z reakční směsi,

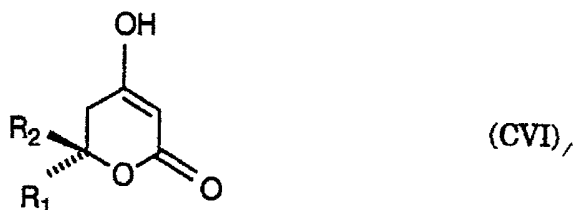
(3) reakci volné kyseliny s aktivační látkou,

10 (4) reakci reakční směsi volná kyselina/aktivační látka s malonát monoesterem a divalentním kovem,

(5) reakci reakční směsi z bodu (4) s kyselinou,

15 (6) reakci reakční směsi z bodu (5) sází v přítomnosti C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> alkoholu, THF nebo DMF.

Dále se uvádí způsob výroby hydroxylaktonu obecného vzorce CVI,



kde R<sub>1</sub> je:

20 C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> alkyl,

cyklohexyl,

fenyl,

25

–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–φR<sub>1-1</sub>, kde R<sub>1-1</sub> je

–OH (a jeho chráněné formy),

30

–NH<sub>2</sub> (a jeho chráněné formy),

–H,

–NH–CO–CH<sub>3</sub>,

35

–N(CO–CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

a kde φ je Fenyl

40

kde R<sub>2</sub> je:

C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>alkyl,

cyklohexyl,

fenyl,

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

$-\text{OH}$  (a jeho chráněné formy),

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

$-\text{H}$ ,

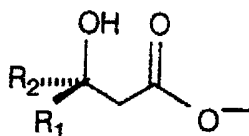
$-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$ ,

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

a kde  $\phi$  je Fenyl

který zahrnuje:

(1) reakci aniontu vzorce CIV



(CIV),

nebo formy jeho volné kyseliny s aktivačním činidlem,

(2) reakci reakční směsi volná kyselina/ aktivační činidlo z bodu (1) s monoesterem malonátu a divalentním kovem,

(3) reakci reakční směsi z bodu (2) s kyselinou,

(4) reakci reakční směsi z bodu (3) s bázi v přítomnosti alkoholu  $\text{C}_1-\text{C}_4$  THF nebo DMF.

Předmětem vynálezu je způsob a meziprodukty přípravy  $[\text{R}-(\text{R}^*, \text{R}^*)]-\text{N}-[3-[1-[5,6\text{-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-(2-fenylethyl)-6-propyl-2H-pyran-3-yl]propyl]fenyl]-5-(\text{trifluormethyl})-2\text{-pyridinsulfonamidu}]$  XIX, který je proteázovým inhibitorem využitelným při léčbě pacientů infikovaných virem HIV.

Schéma A uvádí transformaci ketonu vzorce I na odpovídající keto-ester vzorce II, na odpovídající kyselinu vzorce III, na odpovídající sůl vzorce IV, na odpovídající keto-alkohol vzorce V a konečně na odpovídající cyklický ester vzorce VI; viz též příklady 1 až 4 a výhodný způsob z příkladu 18.

Schéma B uvádí transformaci 4-chlorthiofenolu vzorce VII na odpovídající chlorether vzorce VIII, na odpovídající bifenylovou sloučeninu vzorce IX; viz též příklady 5 a 6.

Schéma C uvádí kondenzaci bifenylové sloučeniny vzorce IX se solí vzorce IV za vzniku esteretheru vzorce X a transformaci esteretheru vzorce X na odpovídající alkohol vzorce XI a na odpovídající aldehyd vzorce XII. Uvádí se také interakce opticky čistého nitroesteru vzorce XIII s aldehydem vzorce XII za vzniku odpovídajícího nitroetheru vzorce XIV; viz též příklady 7 až 10.

Schéma D uvádí transformaci nitroetheru vzorce XIV na odpovídající nitroketon vzorce XV, na odpovídající nitroalkohol vzorce XVI, na odpovídající nitro- $\alpha,\beta$ -nenasycený ester vzorce XVII, na odpovídající aminosloučeninu vzorce XVIII a na odpovídající proteázový inhibitor vzorce XIX; viz též příklady 11 až 15.

5

Schéma E uvádí přípravu opticky čistého nitroesteru vzorce XIII, která se používá ve Schématu C. Schéma E uvádí optické rozlišení racemického 1-(3-nitrofenyl)propanolu vzorce XX za vzniku odpovídajícího opticky čistého 1-(3-nitrofenyl)propanolu vzorce XXI a jeho transformaci na odpovídající metylsulfonát vzorce XXII, na odpovídající diester vzorce XXIII, na odpovídající nitrokyselinu vzorce XXIV a na odpovídající opticky čistý nitroester vzorce XIII; viz též přípravy 1-5.

10

Schéma F uvádí alternativní a výhodnou cestu transformace cyklického esteru vzorce VI na odpovídající nitro- $\alpha,\beta$ -nenasycený ester vzorce XVII. Cyklický ester vzorce VI navíc obsahuje m-nitrofenylový adukt za vzniku 6(R)-olefin vzorce XXV, viz příklad 16, který je hydrogenován vhodným katalyzátorem za vzniku redukované sloučeniny nitro- $\alpha,\beta$ -nenasyceného esteru vzorce XVII, viz příklad 17. Nitro- $\alpha,\beta$ -nenasycený ester obecného vzorce XVII je transformován na proteázový inhibitor vzorce XIX, jak je popsáno výše.

15

Schéma G uvádí způsob výroby opticky čistého hydroxylaktonu obecného vzorce CVI. Způsob transformace soli obecného vzorce CIV na hydroxylakton obecného vzorce CVI je popsán v příkladech 1 až 4 a 18. Hydroxy- aminoskupiny výchozí látky obecného vzorce CI mohou být chráněny, jak je známo odborníkům v tomto oboru. Tyto chránicí skupiny se mohou přemístit na různá místa v následujících krocích přípravy postupy známými odborníkům v tomto oboru nebo ponechány až do vzniku produktu, kdy se mohou odstranit za vzniku požadovaného produktu. Odborníkům v tomto oboru jsou zřejmé mnohé postupy, které se mohou použít pro přípravu opticky čisté látky obecného vzorce CIV. Není důležité, jak se provede oddělení opticky čisté formy obecného vzorce CIV z příkladu 3. Vynález uvádí konverzi opticky čisté formy obecného vzorce CIV na opticky čistou formu obecného vzorce CVI.

25

30

Kyselé formy vzorce III jsou základem dalších solí po reakci s dostatečně silnými bázemi. Farmaceuticky přijatelné soli zahrnují anorganické i organické báze. Výhodné jsou farmaceutické soli z volných kyselin, protože dávají vznik sloučeninám, které jsou ve vodě rozpustnější a krystalizovatelnější. Výhodné farmaceuticky přijatelné soli zahrnují soli následujících bází, například hydroxidu, amoniaku, tromethaminu (THAM), 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediolu, (1R,1S)-norefedrinu, (1S,2R)-norefedrinu, (R)-2-amino-2-fenylethanolu, (S)-2-amino-2-fenylethanolu, (R)-1-fenylethylaminu a (S)-1-fenylethylaminu. Výhodná je (1R,1S)-norefedrinová sůl.

35

O sloučenině z příkladu 15 (sloučenina), [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-(trifluormethyl)-2-pyridin-sulfonamidu XIX, je známo, že se používá pro léčbu pacientů infikovaných virem HIV, viz mezinárodní publikace WO 95/30670 a WO 94/11361. Tato sloučenina inhibuje retrovirové proteázy a inhibuje tak replikaci viru. Sloučenina podle vynálezu je využitelná jako inhibitor lidské retrovirové proteázy. Sloučenina podle vynálezu je využitelná k léčbě pacientů infikovaných lidským retrovirem, například virem lidské imunodeficiency (druh HIV-1 nebo HIV-2) nebo virem leukémie lidských T-buněk (HTLV-I nebo HTLV-II), jehož výsledkem je syndrom získané imunodeficiency (AIDS) a/nebo podobná onemocnění.

45

Léčba se vztahuje na pacienty, kteří (1) jsou infikováni jedním nebo více druhy lidského retroviru na základě stanovení přítomnosti měřitelných virových protilátek nebo antigenu v séru a (2) v případě HIV na základě asymptomatické infekce HIV nebo symptomatického AIDS určující infekci, například (a) roztroušené histoplazmózy, (b) izopsoriázy, (c) bronchiální a pulmonární kandidiázy zahrnující pneumocystickou pneumonii (d) non-Hodgkinův lymfom nebo (e) Kaposiho sarkom a dosahující věku méně než šedesát let; nebo s absolutním množstvím lymfocytů

55

CD4+ v periferní krvi nižším než 500/mm<sup>3</sup>. Léčba spočívá v udržování inhibiční hladiny sloučeniny podle výsledku u pacientů po celou dobu léčby.

5 Sloučenina podle výsledku je využitelná pro léčbu pacientů infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV), který způsobuje syndrom získané imunodeficiency (AIDS) a podobná onemocnění. V tomto případě se tyto sloučeniny mohou aplikovat orální, intranasální, transdermální, subkutánní a parenterální (zahrnující intramuskulární a intravenózní) cestou v dávkách 0,1 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti denně. Výhodně se sloučenina podle výsledku aplikuje orálně.

10 Odborníkům v tomto oboru je známá formulace sloučeniny do vhodných farmaceutických dávkových forem. Příklady dávkových forem zahrnují orální formulace, jako například tablety a kapsle, nebo parenterální formulace, například sterilní roztoky.

15 Pokud se sloučenina podle výsledku aplikuje orálně, účinné množství se pohybuje v rozmezí přibližně od 0,1 do 100 mg na kg tělesné hmotnosti denně. Výhodně se toto množství pohybuje v rozmezí přibližně od 10 do 100 mg na kg tělesné hmotnosti denně. Výhodněji se toto množství pohybuje v rozmezí přibližně od 30 do 90 mg na kg tělesné hmotnosti denně. Výhodné je, pokud se sloučenina aplikuje 2 až 5krát denně, výhodněji 3krát denně. Výhodné je, pokud se dávka pohybuje v rozmezí přibližně od 2700 až 4500 mg/den.

20 Pro orální aplikaci se může připravit pevná nebo kapalná dávková forma. Výhodné je, pokud je sloučenina podle výsledku v pevné dávkové formě, výhodněji ve formě kapslí.

25 Pokud se sloučeniny podle výsledku aplikují parenterálně, mohou se podat injekčně nebo intravenózní infuzí. Účinné množství se pohybuje v rozmezí přibližně 0,1 až 100 mg na kg tělesné hmotnosti denně. Parenterální roztoky se připraví rozpuštěním sloučenin podle výsledku ve vodném nosiči a přefiltrováním roztoku po sterilizaci před umístěním do vhodné uzavíratelné lahvičky nebo ampule. Parenterální suspenze se připraví v podstatě stejným způsobem s tím rozdílem, že se použije přísada sterilní suspenze a sloučeniny podle výsledku se vysterilizují ethylenoxidem nebo vhodným plynem před tím, než se rozsuspensují do přísady.

35 Přesný způsob aplikace, dávka nebo frekvence aplikace bude snadno stanovitelná odborníkem v tomto oboru a závisí na věku, hmotnosti, celkovém fyzickém stavu a/nebo jiných klinických symptomech specifických pro daného léčeného pacienta.

Definice a konvence

Definice a vysvětlení uvedená níže jsou uvedena ve tvaru užívaném v celém dokumentu zahrnujícím popis i patentové nároky.

40 Definice

Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia.

45 TLC znamená chromatografii na tenké vrstvě.

HPLC znamená vysokotlakou chromatografii: 4,6x250 mm, kolona Zorbax C-8, mobilní fáze A = methanol, mobilní fáze B = 6,5 g t-butylamonium hydroxid ve vodě, pH do 4,0 upravené kyselinou octovou, gradient od 65/35 A/B do 70/30 A/B během 20 minut, pak izokraticky 70/30 A/B během 5 minut, pak gradient do 90/10 během 20 min; rychlost průtoku 1,0 ml/min; UV detekce při 254 nm.

THF znamená tetrahydrofuran.

DMF znamená dimethylformamid.

MTBE znamená methyl–t–butylether.

DMSO znamená dimethylsulfoxid.

Fyziologický roztok znamená nasycený vodný roztok chloridu sodného.

5

Chromatografie (kolonová a mžiková) představuje přečištění/separaci určitých sloučenin (nosič, eluent). Je zřejmé, že nashromážděním a zakoncentrováním určitých frakcí se získá požadovaná sloučenina (sloučeniny).

10

CMR znamená C–13 magnetickou rezonanční spektroskopii, chemické posuny jsou uvedeny v ppm ( $\delta$ ) vzhledem k TMS.

NMR znamená nukleární (protonovou) magnetickou rezonanční spektroskopii, chemické posuny jsou uvedené v ppm ( $\delta$ ) vzhledem k tetramethylsilanu.

15

MS znamená hmotnostní spektroskopii vyjádřenou v jednotkách m/e, m/z nebo hmot/náboj. [M + H] znamená kladný iont výchozího vodíkového atomu. EI znamená ionizaci srážkou s elektronem. CI znamená chemickou ionizaci. FAB znamená rychlé bombardování atomu. Ether znamená diethylether.

20

Farmaceuticky přijatelný se vztahuje na ty vlastnosti a/nebo složky, které jsou přijatelné pro pacienta z farmakologicko–toxického hlediska a výrobu farmaceutickým chemikem z fyzikálně–chemického hlediska vzhledem ke kompozici, formulaci, stabilitě, přijatelnosti pro pacienta a biologické dostupnosti.

25

Pokud se použijí dvě rozpouštědla, poměr použitých rozpouštědel je vyjádřen jako objem/objem (v/v).

30

Pokud se použije rozpustnost pevné látky v rozpouštědle, poměr pevné látky a rozpouštědla je vyjádřen jako hmotnost/objem (hmotn./v).

Sloučenina představuje [R–(R\*,R\*)]–N–[3–[1–[5,6–dihydro–4–hydroxy–2–oxo–6–(2–fenyl–ethyl)–6–propyl–2H–pyran–3–yl]propyl]fenyl]–5–(trifluormethyl)–2–pyridinsulfonamid XIX.

35

Alkyl představuje alkyl C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> zahrnující izomery s nerozvětveným i rozvětveným řetězcem.

W<sub>1</sub> představuje ethyl a t–butyl.

40

#### Příklady provedení vynálezu

Bez dalšího vysvětlení se předpokládá, že odborník v tomto oboru může za použití uvedeného popisu uplatnit vynález v celém rozsahu. Následující podrobné příklady popisují přípravu různých sloučenin a/nebo různé způsoby podle vynálezu a jsou navrženy jako ilustrativní, ale v žádném smyslu nelimitují rozsah vynálezu. Odborníkům v tomto oboru budou brzy zřejmé vhodné variace postupů a reagentií, stejně jako reakčních podmínek a technik.

45

Příprava 1      Roztok ( $\pm$ )–1–(3–nitrofenyl)propanolu XX konverzí (S)–1–(3–nitrofenyl)propanolu XXI a (R)–1–(3–nitrofenyl)propanoát acetátu

50

K ( $\pm$ )–1–(3–nitrofenyl)propanolu (XX, 24 g, 0,13 mol) v MTBE (240 ml) se přidal celit s PS–30 lipázou (Amano, 24 g) a izopropenylacetát (22,00 ml, 0,20 mol). Směs se míchala 2 dny při 20 až 25 °C. Katalyzátor se pak odstranil filtrací, katalyzátorový koláč se promyl etherem a zakoncent-

rováním směsi za sníženého tlaku se získala směs acetát-alkohol. Separací směsi chromatografií na silikagelu se získal (R)-1-(3-nitrofenyl)propanol acetát (13,03 g),  $[\alpha]_D = +68,7^\circ$  (ethanol,  $c = 1$ ) a (S)-1-(3-nitrofenyl)propanol (10,7 g),  $[\alpha]_D = -33,0^\circ$  (ethanol,  $c = 1$ ).

5

#### Příprava 2 (S)-1-(3-nitrofenyl)propanol mesylát XXII

Ke směsi (S)-1-(3-nitrofenyl)propanolu (XXI příprava 1, 1 g, 5,5 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se přidal diizopropylethylamin (1,07 g, 8,3 mmol). Směs se zchladila na  $-20^\circ\text{C}$  a přidal se methansulfonylchlorid (0,69 g, 6,02 mmol). Reakce se udržovala 10 minut při  $-20^\circ\text{C}$  a pak 40 minut při  $0^\circ\text{C}$ . Reakce se zředila dichlormethanem, přidal se uhličitán sodný (5%) a fáze se odseparovaly. Odpařením dichlormethanu se získala požadovaná sloučeniny,  $[\alpha]_D = -79,9^\circ$  (ethanol,  $c = 1$ ); TLC (silikagel GF, ethylacetát/hexan, 20/80)  $R_f = 0,19$ ; NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 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  $\delta$ .

15

#### Příprava 3 (S)-dimethyl-1-[1-(3-nitrofenyl)propyl]malonát XXIII

Roztok ethoxidu sodného (1,0 M) se připravil rozpuštěním kovového sodíku (1,27 g, 0,055 mol) v absolutním ethanolu (55 ml). Při  $0^\circ\text{C}$  se k výše uvedenému roztoku přidal diethylmalonát (8,84 g, 0,055 mol). K výše uvedenému roztoku malonátu sodného (6,4 ml, 6,4 mmol) se při  $-20^\circ\text{C}$  po kapkách přidal (S)-1-(3-nitrofenyl)propanol mesylát (XXII, příprava 2, 1,43 g, 5,5 mmol). Po dvou hodinách se při 20 až  $25^\circ\text{C}$  do reakce přidal další alikvot malonátu sodného (5 ml, 5,0 mmol) a reakce se pak míchala přes noc při 20 až  $25^\circ\text{C}$ . Reakce se zakoncentrovala a rozdělila na ethylacetát a kyselinu chlorovodíkovou (1 M). Organická fáze se odseparovala a odstraněním rozpouštědla se získal surový produkt a chromatografickým zpracováním (silikagel; ethylacetát/hexan, 10/90) se získala požadovaná sloučenina  $[\alpha]_D = +19,4^\circ$  (ethanol,  $c = 1$ ); TLC (silikagel GF, ethylacetát/hexan, 20/80)  $R_f = 0,48$ ; NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 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  $\delta$ .

30

#### Příprava 4 (S)-3-(3-nitrofenyl)pentanová kyselina XXIV

(S)-Dimethyl-1-[1-(3-nitrofenyl)propyl]malonát (XXIII, příprava 3, 0,73 g, 2,26 mmol) se refluxoval 18 hodin v kyselině chlorovodíkové (6 M, 10 ml). Reakce se zchladila a extrahovala ethylacetátem. Fáze ethylacetátu se promyla vodou a odseparováním a kondenzací se získala požadovaná sloučenina  $[\alpha]_D = +13,3^\circ$  (methanol,  $c = 1$ ); TLC (silikagel GF, kyselina octová/ethylacetát/hexan, 2/20/80)  $R_f = 0,46$ ; NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 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  $\delta$ .

40

#### Příprava 5 Methylester ( $\pm$ )-3-(3-nitrofenyl)pentanové kyseliny XIII

K roztoku ( $\pm$ )-3-(3-nitrofenyl)pentanové kyseliny (XXIV, 30,21 g, 135 mmol) v methanolu (250 ml) se přidala koncentrovaná kyselina sírová (0,6 ml). Výsledná směs se zahřála k refluxu na 3 hodiny. Po zchlazení se směs rozdělila na ethylacetát a uhličitán sodný (5% vodný roztok). Vodná vrstva se odseparovala a reextrahovala dvěma dalšími přídávky ethylacetátu. Nashromážděné organické fáze se promyly nasyceným vodným chloridem sodným, vysušily nad síranem sodným, přefiltrovaly a zakoncentrováním se získala požadovaná sloučenina; TLC (silikagel GF), pro směs kyselina octová/ethylacetát/hexan, (2/20/80)  $R_f = 0,54$ , pro směs ethylacetát/hexan (20/80)  $R_f = 0,54$ ; NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 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  $\delta$ .

50

## Příprava 6 Methylester kyseliny (S)-3-(3-nitrofenyl)pentanové XIII

Podle obecného postupu přípravy 5 a provedením obměn, které nejsou podstatné, se z výchozí (S)-3-(3-nitrofenyl)pentanové kyseliny (XXIV, příprava 4) získala požadovaná sloučenina.

## Příklad 1

## Ethyl-3-hydroxy-3-(2-fenylethyl)hexanoát II

K roztoku diizopropylaminu (32,2 ml, 230 mmol) v tetrahydrofuranu (240 ml) se během jedné hodiny při  $-58^{\circ}\text{C}$  přidalo 2,63M n-butyllithium v hexanu (87,4 ml, 230 mmol). Pak se přidal ethylacetát (21,4 ml, 220 mmol), reakční směs se míchala 1 hodinu a během této doby se reakční směs chladila na  $-70^{\circ}\text{C}$ . Během 30 minut se pak pomalu přidal 1-fenyl-3-hexanon (I, 35,2 g, 200 mmol) a chlazená reakční směs se míchala 1 hodinu. Reakce se zastavila vodným chloridem amonným (100 ml) a zahřála na 20 až  $25^{\circ}\text{C}$ . Směs se pak okyselila kyselinou chlorovodíkovou (4 M). Požadovaný produkt se vyextrahoval do methyl-t-butyletheru vysušeném nad síranem hořečnatým a zakoncentrováním se získala požadovaná sloučenina, TLC  $R_f = 0,71$  (ethylacetát/hexan, 30/70); NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 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  $\delta$ . CMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 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  $\delta$ ; MS (CI, amoniak) m/z (relativní intenzita) 282 (100), 264 (63), 247 (10), 194 (13), 172 (5), 159 (5).

25

## Příklad 2

## 3-Hydroxy-3-(2-fenylethyl)hexanová kyselina III

Ethyl-3-hydroxy-3-(2-fenylethyl)hexanoát (II, příklad 1, 200 mmol) se rozpustil v methanolu (432 ml) a přidal se 2M hydroxid sodný (150 ml, 300 mmol). Reakční směs se míchala přes noc při 20 až  $25^{\circ}\text{C}$ . Methanol se odstranil a zbývající vodná směs se okyselila kyselinou chlorovodíkovou (4 M). Požadovaný produkt se vyextrahoval do methyl-t-butyletheru a vysušil nad síranem hořečnatým. Zakoncentrováním produktu se získala požadovaná sloučenina, TLC  $R_f = 0,10$  (ethylacetát/hexan, 30/70); NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 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  $\delta$ ; CMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 176,9, 141,9, 128,3, 125,9, 73,4, 42,7, 41,4, 40,9, 31,9, 17,0 a 14,5  $\delta$ ; MS (CI, amoniak) m/z (relativní intenzita) 254 (100), 236 (28), 218 (3), 194 (3), (159) (5).

40

## Příklad 3

## (R)-3-hydroxy-3-(2-fenylethyl)hexanová kyselina, (1R,2S)-norefedrinová sůl IV

3-Hydroxy-3-(2-fenylethyl)hexanová kyselina (III, příklad 2, 2,83 g, 11,97 mmol) upravená na methyl-t-butylether se rozpustila v acetonitrilu (15 ml). Přidal se (1R,2S)-norefedrin (910 mg, 5,99 mmol, 0,5 ekvivalentu) a směs se míchala přes noc při 20 až  $25^{\circ}\text{C}$ . Přibližně za jednu hodinu se začal srážet produkt. Další ráno se sraženina zchladila na  $0^{\circ}\text{C}$  1 hodinu před filtrací, aby se nashromáždila sůl hydroxykyseliny. Koláč se promyl acetonitrem (9 ml, zchlazený) a vysušením za sníženého tlaku, za horka se získal požadovaný produkt.

50

Tato látka (asi 1,5 g) se vysrážela acetonitrem (21 ml) a zahřívala se 30 minut při  $70^{\circ}\text{C}$ . Výsledný roztok se postupně zchladil na 20 až  $25^{\circ}\text{C}$  a produkt se vysrážel. Po 2 hodinách se produkt při 20 až  $25^{\circ}\text{C}$  nashromáždil vakuovou filtrací, promyl acetonitrem (21 ml) a vysušil při 20 až  $25^{\circ}\text{C}$  za sníženého tlaku.

55

Tato látka se opět vysrážela acetonitrilem (21 ml) a zahřívala 30 minut při 70 °C. Výsledný roztok se postupně zchladil na 20 až 25 °C, čímž se produkt vysrážel. Po 2 hodinách při 20 až 25 °C se produkt nashromáždil vakuovou filtrací, promyl acetonitrilem (21 ml) a vysušením při 20 až 25 °C za sníženého tlaku se získala požadovaná sloučenina, teplota tání = 113 až 117 °C; NMR (methanol) 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  $\delta$ ; CMR (methanol) 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  $\delta$ ; MS (CI, amoniak) m/z (relativní intenzita) 388 (25), 303 (15), 254 (30), 236 (7), 152 (100);  $[\alpha]_D^{25} = 16^\circ$  (c = 1,0, methanol).

#### Příklad 4

(R)-5,6-dihydro-4-hydroxy-6-[1-(2-fenyl)ethyl]-6-propyl-2H-pyran-2-on VI

(R)-3-Hydroxy-3-(2-fenylethyl)hexanová kyselina, (1R,2S)-norefedrinová sůl (IV, příklad 3, 81 g, 209 mmol) se přeměnila na volnou kyselinu, (R)-3-hydroxy-3-(2-fenylethyl)hexanovou kyselinu srážením soli v ethylacetátu (810 ml) a přidavkem kyseliny chlorovodíkové (1 M, 810 ml). Volná kyselina se vyextrahovala do ethylacetátu, ethylacetátová vrstva se nashromáždila a zakoncentrovala na olej. Volná kyselina se pak znovu rozpustila v tetrahydrofuranu (490 ml) a roztok se zchladil na -10 °C. Přidal se karbonyl-diimidazol (37,3 g, 230 mmol) a reakční směs se míchala 2 hodiny. Přidala se sůl monoethylmalonátu hořečnatého (65,9 g, 230 mmol) a reakční směs se postupně zahřála na 20 až 25 °C a míchala přes noc. Reakce se zastavila přidavkem kyseliny chlorovodíkové (1 M, 490 ml) a organická vrstva se nashromáždila. Organická vrstva se promyla roztokem uhličitanu sodného a zakoncentrovala na 294 ml obsahujících (R)-ethyl-5-hydroxy-7-fenyl-5-propylheptanoát V. Ke koncentrovanému roztoku se přidal roztok hydroxidu sodného (0,5 M, 460 ml, 230 mmol) a výsledná zakalená směs se míchala přes noc při 20 až 25 °C. Přidal se methyl-t-butylether a vodná vrstva se nashromáždila. Vodná fáze se okyselila kyselinou chlorovodíkovou (4 M) a produkt se vyextrahoval do methyl-t-butyletheru. Vrstva methyl-t-butyletheru se vysušila nad síranem sodným a zakoncentrováním se získala požadovaná sloučenina, TLC  $R_f = 0,22$  (ethylacetát/hexan, 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  $\delta$ ; 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  $\delta$ ; MS (CI, amoniak) m/z (relativní intenzita) 278 (100), 254 (15), 236 (15), 217 (5), 195 (5), 159 (3).

#### Příklad 5

(4-Fenylfenoxy)(4-chlorthiofenoxy)methan VIII

K suspenzi paraformaldehydu (36,24 g, 1,21 mol, 1,58 ekvivalentu) v toluenu (243 ml) se při 22 °C přidala vodná kyselina bromovodíková (48,5 hmotn. %, 652 ml, 5,85 mol, 7,68 ekvivalentu) s endotermou do 18 °C. Výsledný dvoufázový roztok se zahřál na 40 °C a během půl hodiny se přidal roztok 4-chlorthiofenolu (VII, 138,81 g, 0,960 mol, 1,26 ekvivalentu) v toluenu (116 ml), přičemž se teplota udržovala při 40 až 43 °C, a promýval se toluenem (50 ml). Směs se pak zahřála na 50 °C a míchala 1 hodinu. Směs se zchladila na 10 °C, fáze se odseparovaly, vodná fáze se promyla toluenem (250 ml). Nashromážděné organické fáze se promyly ledovou vodou (500 ml), hexanem (350 ml) a fáze se odseparovaly. Vodná fáze se pak promyla toluenem (200 ml) a smíchané organické fáze se vysušily nad síranem hořečnatým a zakoncentrováním se získal surový brommethylthio-4-chlorbenzen (268,01 g) NMR 7,43, 7,34, 4,79  $\delta$ ; CMR 134,37, 132,05, 131,78, 129,46, 37,32  $\delta$ ; HRMS ( $EI^+$ ) vypočteno pro  $C_7H_6BrClS = 235,9063$ , skutečná hodnota = 235,9063.

K roztoku 4-fenylfenolu (129,91 g, 0,763 mol, 1,00 ekvivalent) v DMF (400 ml) se při 10 °C přidal roztok t-butoxidu draselného v THF (20 hmotn. %, 429,40 g, 0,765 mol, 1,00 ekvivalent) a následně THF (50 ml), zatímco se teplota udržovala nižší než 5 °C. Směs se zakoncentrovala na 557 g čisté hmotnosti, přidal se DMF (33 ml) a následně surový brommethylthio-4-chlorbenzen 5 připravený výše s volnou exotermou od 22 do 70 °C. Surový brommethylthio-4-chlorbenzen se promyl v DMF (50 ml) a výsledná sraženina se míchala 1/2 hodiny při 80 °C. Směs se zchladila na 22 °C a přidal se hexan (400 ml) a voda (500 ml). Precipitát se nashromáždil vakuovou filtra-  
cí, promyl vodou (1500 ml) a methanolem (300 ml) a vysušením v proudu dusíku se získala 10 pevná látka (251,25 g). Pevná látka se rozpustila v dichlormethanu (1 l), vysušila nad síranem hořečnatým a promyla dichlormethanem (200 ml). Přídavkem 1,35 l methanolu se dosáhlo kon-  
stantní objemové koncentrace (1300 až 1800 ml) a konečná hmotnost činila 1344 g čisté hmotnos-  
ti. Výsledný precipitát se nashromáždil vakuovou filtrací při 20 až 25 °C, promyl methanolem (1 l) a vysušením za sníženého tlaku při 65 °C se získala požadovaná sloučenina teplota tání = 99  
až 101 °C, TLC ( $R_f$  = 0,64, ethylacetát/hexan, 1/9); HPLC (rt) = 9,67 min; NMR ( $CDCl_3$ ) 7,55 –  
15 6,99 a 5,44  $\delta$ ; 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  $\delta$ ; MS (CI,  $NH_3$ ) m/z (relativní intenzita) 346 (1,7), 344 (3,5), 328  
(3,8), 326 (8,1), 201 (11), 200 (100).

#### 20 Příklad 6

##### 1-chlormethoxy-4-fenylbenzen IX

Ke směsi (4-fenylfenoxy)(4-chlorthiofenoxy)methanu (VIII, příklad 5, 176,45 g, 539,9 mmol) 25 v dichlormethanu (750 ml) se při 21 °C přidal roztok sulfurylchloridu (73,32 g, 543,2 mmol, 1,01 ekvivalentu) v dichlormethanu (150 ml), přičemž se teplota udržovala <23 °C po dobu 8 minut. Směs se míchala 11 minut při 20 °C a pak se zchladila na 3 °C. Během 10 minut se při 3  
až 5 °C přidala směs cyklohexanu (60,7 ml, 599 mmol, 1,11 ekvivalentu) v dichlormethanu  
(100 ml), pak se zahřála na 19 °C a míchala 10 minut. Směs se zakoncentrovala na 600 ml celko-  
vého objemu a přidal se hexan (500 ml). Pak se směs zakoncentrovala na 500 ml celkového  
30 objemu a přidal se hexan (300 ml). Výsledná sraženina se zakoncentrovala na 500 ml a přidal se  
pentan (1,3 l). Sraženina se zchladila na -50 °C, vakuovou filtrací se získal precipitát, promyl  
pentanem při -30 °C (700 ml) a vysušením se získala pevná látka (115,28 g). Čistý pevné látky  
(110,34 g) se rozpustila v dichlormethanu (200 ml). Přidal se hexan (1 l) a směs se zakoncentro-  
35 vala na 949 g. Přidal se hexan (500 ml), sraženina se zchladila na -30 °C, precipitát se nashro-  
máždil vakuovou filtrací, promyl hexanem (300 ml) a vysušením se získala požadovaná sloučeni-  
na, teplota tání = 67 až 70 °C; TLC  $R_f$  = 0,68 (ethylacetát/hexan, 8/92); HPLC rt = 6,45 min.;  
NMR 7,80 – 7,13 a 5,89  $\delta$ ; CMR ( $CDCl_3$ ) 155,03, 140,34, 136,49, 128,78, 128,35, 127,10,  
126,88, 116,39 a 77,16  $\delta$ ; HRMS ( $EI^+$ ) vypočteno pro  $C_{13}H_{11}ClO$  = 218,0498, skutečná hodnota  
40 = 218,0493.

#### Příklad 7

##### 45 (R)-(4-fenylfenoxy)methyl-3-(2-fenylethyl)-3-[(4-fenylfenoxy)methoxy]hexanoát X

K suspenzi (R)-3-hydroxy-3-(2-fenylethyl)hexanové kyseliny (-)-norefedrinové soli (IV, pří-  
klad 4, 25,04 g, 64,62 mmol) ve vodě (185 ml) a MTBE (185 ml) se při 20 až 25 °C přidala 50  
vodná kyselina chlorovodíková (37,5 hmotn. %, 7,51 g, 77,24 mmol, 1,20 ekvivalentu), s uprave-  
ným pH v rozmezí od 8,04 do 1,30. Fáze se odseparovaly a vodná fáze se promyla MTBE  
(185 ml). Organická fáze se vysušila nad síranem hořečnatým a zakoncentrovala. Ke koncentrátu  
se pak přidal toluen (77 ml), N,N-diizopropylethylamin (96 ml, 551 mmol, 8,53 ekvivalentu)  
a 1-chlormethoxy-4-fenylbenzen (IX, příklad 6, 71,88 g, 328,68 mmol, 5,09 ekvivalentu). Směs  
se pak zahřála na 110 °C a míchala 5 hodin při 110 až 117 °C. Směs se zchladila na 65 °C  
55 a přidal se methanol (800 ml). Výsledná sraženina se zchladila na -30 °C, vakuovou filtrací se

získal produkt, promyl methanolem (200 ml) a vysušením se získal surový produkt. Analytický vzorek se získal chromatografií (ethylacetát/hexan) a následnou krystalizací se získala požadovaná sloučenina, teplota tání = 104,0 až 105,5 °C; TLC  $R_f$  = 0,50 (15% ethylacetát/hexan); HPLC  $r_t$  = 13,8 minut; 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  $\delta$ ; 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  $\delta$ ; MS (Cl,  $NH_3$ )  $m/z$  (relativní intenzita) 620 (1,7), 6,19 (7,8), 618 (19), 418 (13), 266 (100);  $[\alpha]_D^{25} = -4^\circ$  (C = 1,0, dichlormethan).

10

## Příklad 8

## (R)-3-(2-fenylethyl)-3-[(4-fenylfenoxy)methoxy]hexanol XI

15 K suspenzi surového (R)-(4-fenylfenoxy)methyl-3-(2-fenylethyl)-3-[(4-fenylfenoxy)-methoxy]hexanoátu (X, příklad 7, 56,5 hmotn. %, 49,32 g, 46,38 mmol) v toluenu (500 ml) se přidal roztok diizobutylaluminiumhydridu v toluenu (1,52 M, 85 ml, 129,2 mmol, 2,79 ekvivalentu), přičemž se teplota udržovala při -20 °C. Směs se pomalu během 2,5 hodiny ohřála na 1 °C a pak se půl hodiny míchala. Přidal se aceton (8,0 ml, 108,5 mmol, 2,34 ekvivalentu) a směs se pomalu přidala do 18 °C roztoku monohydrátu kyseliny citronové (136,6 g, 647,2 mmol, 14,0 ekvivalentu) ve vodě (433 ml) s kontrolovanou exotermou na 28 °C za promývání toluenem (100 ml). Směs se míchala 1,5 hodiny při 20 až 25 °C a nerozpustné části se odstranily vakuovou filtrací a promytím toluenem. Fáze se ve filtrátu odseparovaly a vodná fáze se promyla toluenem (2x 300 ml). Organické fáze se vysušily nad síranem hořečnatým a pak se promyly hydroxidem sodným (0,5 M, 2x 500 ml). Organické fáze se zakoncentrovaly na 137 g čisté hmotnosti a přidal se methanol (250 ml). Výsledná sraženina se zakoncentrovala a přidal se methanol (250 ml). Směs se opět zakoncentrovala a přidal se methanol (250 ml). Sraženina se zchladila na -60 °C a nerozpustné části se odstranily filtrací. Filtrát se zakoncentroval na 60 g čisté hmotnosti, přidal se hexan (500 ml) a směs se zakoncentrovala na 22 g čisté hmotnosti. Přidal se hexan (500 ml) a směs se zakoncentrovala na 40 g čisté hmotnosti. Přidal se dichlormethan (25 ml) a následně se pomalu přidal hexan (500 ml) a pentan (250 ml) při chlazení na -55 °C. Produkt se nashromáždil vakuovou filtrací, promyl pentanem (200 ml) a vysušením v proudu dusíku se získal požadovaný produkt. Analytický vzorek se získal chromatografií (ethylacetát/hexan) a následnou krystalizací (dichlormethan/hexan) se získala požadovaná sloučenina, teplota tání = 49 až 53 °C; TLC  $R_f$  = 0,14 (15% ethylacetát/hexan); HPLC  $r_t$  = 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  $\delta$ ; CMR ( $CDCl_3$ ) 157,05, 142,55, 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  $\delta$ ; MS (Cl,  $NH_3$ )  $m/z$  (relativní intenzita) 423 (2,3), 423 (2,3), 422 (9,9), 252 (100)  $[\alpha]_D^{25} = 6^\circ$  (C = 1,0, dichlormethan).

40

## Příklad 9

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

45

Ke směsi surového (R)-3-(2-fenylethyl)-3-[(4-fenylfenoxy)methoxy]hexanolu (XI, příklad 8, 91,1 hmotn. %, 15,40 g, 34,68 mmol) v dichlormethanu (47 ml) se při 0 °C přidal roztok bromidu draselného (0,4057 g, 3,409 mmol, 0,098 ekvivalentu) a uhlíčitanu sodného (1,557 g, 18,53 mmol, 0,53 ekvivalentu) ve vodě (20,05 ml) a následně 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxy, volný radikál (0,3060 g, 1,776 mmol, 0,051 ekvivalentu). Pomocí lineárního čerpadla se pak během jedné hodiny přidal vodný hypochlorit sodný (13,4 hmotn. %, 26,6 ml, 47,88 mmol, 1,38 ekvivalentu), přičemž se teplota udržovala v rozmezí 1 až 5 °C. Poté se přidal roztok pentahydrátu thiosíranu sodného (0,5182 g, 2,088 mmol, 0,0602 ekvivalentu) ve vodě (14 ml). Fáze se při 0 °C odseparovaly a vodná fáze se promyla 2x 50 ml dichlormethanu. Orga-

50

nické fáze se ihned přefiltrovaly přes magnesol (50, 25 g) a promyly dichlormethanem (400 ml). Extrakty se zakoncentrovaly na olej (30 g) a přidal se hexan (500 ml). Směs se zakoncentrovala na 250 g čisté hmotnosti a přidal se hexan (100 ml). Směs se zakoncentrovala na 186 g čisté hmotnosti a přidal se pentan (300 ml). Výsledná sraženina se zchladila na  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  a nashromážděním vakuovou filtrací, promytím pentanem (100 ml) zchlazeným na  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  a vysušením se získala pevná látka ve formě analyticky čisté požadované sloučeniny, teplota tání =  $47,0$  až  $48,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; TLC  $R_f = 0,41$  (ethylacetát/hexan, 10/90); HPLC  $rt = 10,95$  min.; NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $9,79, 7,53, 7,40, 7,26, 7,20 - 7,08, 5,40, 2,67, 2,65 - 2,56, 1,99, 1,76, 1,38, 0,93\text{ }\delta$ ; CMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $201,83, 156,90, 141,69, 140,68, 134,82, 128,72, 128,47, 128,29, 128,24, 126,77, 125,99, 116,03, 87,19, 80,36, 50,14, 39,21, 39,14, 29,74, 16,86, 14,45\text{ }\delta$ ; MS (Cl,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  (relativní intenzita)  $420 (3,5), 220 (100)$ ;  $[\alpha]_D^{25} = 14^{\circ}$  ( $c = 1,0$ , dichlormethan).

#### Příklad 10

(3S),(7R)-4-karbomethoxy-3-(3-nitrofenyl)-7-(2-fenylethyl)-7-[(4-fenylfenoxy)methoxy]-dekan-5-ol (směs diastereomerů na C-4 a C-5) XIV

Ke směsi (S)-methyl-3-(3-nitrofenyl)pentanoátu známého také jako methylester (S)-3-(3-nitrofenyl)pentanové kyseliny (XIII, příprava 6, 3,78 g, 15,932 mmol) v THF (55 ml) se při  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  během 7 minut přidal roztok hexamethyldisilazidu sodného v THF (0,935 M, 17,5 ml, 16,36 mmol, 1,027 ekvivalentu), přičemž se teplota udržovala při  $-80$  až  $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Výsledná směs se pak zahřála na  $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$  a míchala 18 minut při  $-74$  až  $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Směs se zchladila na  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  a během 10 minut se přidal roztok (R)-3-(2-fenylethyl)-3-[(4-fenylfenoxy)methoxy]hexanal (XII, příklad 9, 6,50 g, 16,147 mmol, 1,013 ekvivalentu) v THF, přičemž se teplota udržovala při  $-85$  až  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a směs se promyla v THF (20 ml). Směs se pak zahřála na  $-71\text{ }^{\circ}\text{C}$ , přidal se nasycený vodný roztok chloridu sodného (90 ml) a MTBE (90 ml) a směs se zahřála na  $20$  až  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Fáze se odseparovaly a vodná fáze se promyla MTBE (90 ml). Extrakty se vysušily nad síranem hořečnatým a zakoncentrovaly na olej. Chromatografií (ethylacetát/hexan) se získal analytický vzorek požadované sloučeniny, TLC  $R_f = 0,16, 0,24$  (ethylacetát/hexan, 10/90); HPLC  $rt = 12,52, 12,68, 12,79$  min.; MS (elektrosprej, acetát sodný)  $m/z$  (relativní intenzita)  $662,5 (100)$ .

#### Příklad 11

(3S),(7R)-4-Karbomethoxy-3-(3-nitrofenyl)-7-(2-fenylethyl)-7-[(4-fenylfenoxy)methoxy]-dekan-5-on (směs diastereomerů na C-4)

K základní směsi pyridiniumchlorochromanu (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) se přidal roztok (3S),(7R)-4-karbomethoxy-3-(3-nitrofenyl)-7-(2-fenylethyl)-7-[(4-fenylfenoxy)methoxy]dekan-5-ol (XIV, příklad 10, 11,12 g, 79,0 hmotn. %), přičemž se teplota udržovala nižší než  $11\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Směs se zahřála na  $21\text{ }^{\circ}\text{C}$  a míchala 20 hodin při  $20$  až  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Výsledná sraženina se přefiltrovala přes magnesol (47,7 g) a promyla dichlormethanem (375 ml). Filtrát se zakoncentroval na olej. Analytický vzorek požadované sloučeniny se získal chromatograficky (ethylacetát/hexan): TLC  $R_f = 0,34$  (ethylacetát/hexan, 10/90); HPLC  $rt = 13,02, 13,23$  minut; NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $8,05 - 8,01, 7,60 - 7,00, 5,37, 5,21, 4,03, 3,94, 3,75, 3,58 - 3,43, 3,39, 2,96, 2,78 - 1,37, 1,20, 0,91, 0,71 - 0,61, \delta$ ; CMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $200,89, 200,60, 168,29, 167,81, 157,10, 157,05, 148,38, 148,30, 143,58, 143,32, 141,99, 141,93, 140,73, 140,69, 135,29, 135,01, 134,78, 129,38, 129,23, 128,75, 128,45, 128,36, 128,23, 126,77, 125,91, 125,80, 122,96, 122,80, 122,04, 122,00, 116,16, 87,14, 86,92, 80,93, 80,44, 66,34, 65,92, 52,79, 52,35, 49,02, 48,62, 46,28, 46,20, 38,70, 38,51, 38,43, 37,99, 30,10, 29,52, 26,92, 26,71, 16,64, 16,39, 14,39, 14,16, 11,81, 11,58$ ; MS (Cl, amoniak)  $m/z$  (relativní intenzita)  $656 (2,8), 655 (6,1), 136 (100)$ .

## Příklad 12

(3S),(7R)-4-karbomethoxy-7-hydroxy-3-(3-nitrofenyl)-7-(2-fenylethyl)-dekan-5-on (směs diastereomerů na C-4) XVI

- 5 Ke směsi (3S),(7R)-4-karbomethoxy-3-(3-nitrofenyl)-7-(2-fenylethyl)-7-[(4-fenylfenoxy)-methoxy]dekan-5-on (XV, příklad 11, 9,14 g, 83,7 hmotn. %, 11,995 mmol) v THF (20 ml) se při 23 °C přidal roztok kyseliny sírové v methanolu (0,524 M, 20 ml, 10,48 mmol, 0,87 ekvivalentu). Směs se pak nechala stát 22 hodin při teplotě 23 °C, pak se přidal roztok uhličitany sodného (3,52 g, 41,90 mmol, 3,49 ekvivalentu) ve vodě (50 ml) a následně MTBE (50 ml). Fáze se odseparovaly a vodná fáze se promyla MTBE (30 ml). Nashromážděné organické zbytky se promyly při 5 °C vodným hydroxidem sodným (0,5 M, 2x 50 ml), pak vodou (2x 10 ml) a pak dvakrát směsí nasyceného vodného chloridu amonného (15 ml) a vodou (35 ml). Organické fáze se vysušily nad síranem hořečnatým a zakoncentrovaly na olej. Analytický vzorek požadované sloučeniny se získal chromatograficky (ethylacetát/hexan): TLC  $R_f$  = 0,39 (ethylacetát/hexan, 25/75); HPLC  $rt$  = 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  $\delta$ ; 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  $\delta$ .

## Příklad 13

- 25 [3 $\alpha$ (R),6(R)]-5,6-dihydro-4-hydroxy-3-[1-(3-nitrofenyl)propyl]-6-[(2-fenyl)ethyl]-6-propyl-2H-pyran-2-on XVII

- K surovému (3S),(7R)-4-karbomethoxy-7-hydroxy-3-(3-nitrofenyl)-7-(2-fenylethyl)dekan-5-onu (směs diastereomerů na C-4) (XVI, příklad 12, 73,3 hmotn. %, 3,740 g, 6,018 mmol) se přidal 4 °C vodný roztok hydroxidu sodného (1 M, 11,4 ml, 11,4 mmol, 1,89 ekvivalentu) v methanolu (35 ml) a promyl se methanolem (45 ml), přičemž se teplota udržovala nižší než 5 °C. Směs se důkladně míchala do rozpuštění většiny surového oleje, a pak se mírně míchala 67 hodin při 0 až 5 °C. Směs se zchladila na -5 °C a přidal se hexan (90 ml). Fáze se při teplotě <5 °C odseparovaly, organická fáze se při teplotě < 5 °C promyla směsí methanolu (50 ml) a vody (7 ml). pH nashromážděné vodné fáze se při teplotě < 5 °C upravilo kyselinou octovou (1,52 g, 25,31 mmol, 4,21 ekvivalentu) do rozmezí od 12,55 do 6,24. Vodná fáze se zakoncentrovala, vyextrahovala dichlormethanem (2x 40 ml), vysušila nad síranem hořečnatým a zakoncentrováním se získal surový produkt. Ke vzorku surového produktu (0,401 g) se přidal ether (1,0 ml). Výsledná sraženina se zchladila na -30 °C, precipitát se nashromáždil vakuovou filtrací, promyl vychlazeným etherem, vysušil v proudu dusíku, a tím se získala požadovaná sloučenina, TLC  $R_f$  = 0,49 (ethylacetát/hexan, 1/1); HPLC  $rt$  = 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  $\delta$ ; 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  $\delta$ .

## Příklad 14

- 50 [3 $\alpha$ (R),6(R)]-3-[1-(3-aminofenyl)propyl]-5,6-dihydro-4-hydroxy-6-[1-(2-fenyl)ethyl]-6-propyl-2H-pyran-2-on XVIII

K roztoku [3 $\alpha$ (R),6(R)]-5,6-dihydro-4-hydroxy-3-[1-(3-nitrofenyl)propyl]-6-[1-(2-fenyl)ethyl]-6-propyl-2H-pyran-2-onu (XVII, příklad 13, 0,6993 g, 1,65 mmol), v THF (50 ml) se

přidalo paladium na uhlí (5%, 50% vlhkost, 0,2574 g, 0,06048 mmol, 0,0366 ekvivalentu) a směs se hydrogenovala při tlaku 345 kPa 21 hodin na Parrově třepačce. Přidal se celit (2,07 g), katalyzátor se odstranil vakuovou filtrací a promyl THF. Zakoncentrováním filtrátu se získala požadovaná sloučenina, TLC  $R_f$  = 0,45 (ethylacetát/hexan, 1/1); HPLC  $r_t$  = 5,18 minut.

5

## Příklad 15

[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-(trifluormethyl)-2-pyridinsulfonamid XIX

10

Ke směsi [3 $\alpha$ (R),6(R)]-3-[1-(3-aminofenyl)propyl]-5,6-dihydro-4-hydroxy-6-[1-(2-fenyl)ethyl]-6-propyl-2H-pyran-2-onu XVIII, příklad 14, surových 0,555 g, 1,378 mmol vycházející z uvedených sloučenin XIX), v dichlormethanu (3,10 ml), DMSO (0,100 ml, 1,409 mmol, 1,02 ekvivalentu) a pyridinu (0,56 ml, 6,92 mmol, 5,02 ekvivalentu) se během dvou hodin přidala surová směs 5-(trifluormethyl)-2-pyridinsulfonylchloridu v dichlormethanu, připravená dříve (5,23 ml ~ 2,3 mmol na bázi thiolu, ~ 1,7 ekvivalentu) při -25 až -30 °C při titraci směsí 5-(trifluormethyl)-2-pyridinsulfonylchloridu do bodu ekvivalence podle HPLC - 1,4 % zbytkové oblasti [3 $\alpha$ (R),6(R)]-3-[1-(3-aminofenyl)propyl]-5,6-dihydro-4-hydroxy-6-[1-(2-fenyl)ethyl]-6-propyl-2H-pyran-2-on XVIII, příklad 14). Přidala se vodná kyselina chlorovodíková (1 M, 6,2 ml, 6,2 mmol, 4,50 ekvivalentu), přidal se ethylacetát (5,2 ml) a fáze se odseparovaly. Vodná fáze se promyla dichlormethanem (10 ml) a nashromážděné organické fáze se vysušily nad síranem hořečnatým a zakoncentrovaly. Tento koncentrát se umístil na silikagelovou kolonu (9,76 g, silikagelu) naplněnou směsí ethylacetát/hexan (10/90) a produkt se eluoval směsí ethylacetát v hexanu (50 ml 10%, 100 ml 20%, 100 ml 30% a 50 ml 40%). Eluent se nashromáždil a zakoncentroval na olej pomocí ethylacetátu (promytí). Přidal se ethylacetát (5,2 ml) a produkt precipitoval pomalým přidavkem heptanu (15 ml). Výsledná sraženina se zchladila na -30 °C, precipitát se nashromáždil vakuovou filtrací, promyl směsí ethylacetátu (1 ml) a heptanu (4 ml) vychlazenou na -30 °C a vysušil v proudu dusíku na požadovanou sloučeninu, teplota tání = 86 až 89 °C; TLC  $R_f$  = 0,66 (ethylacetát/hexan, 50/50); NMR (CD<sub>3</sub>OD) 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  $\delta$ ; CMR (CD<sub>3</sub>OD) 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  $\delta$ ; MS (CI, amoniak)  $m/z$  (relativní intenzita) 621 (1,7), 620 (5,4), 604 (1,1), 603 (3,4), 411 (12), 394 (12), 148 (100); IR (suspense) 1596, 1413, 11359, 1326, 1177, 1149, 1074 a 720 cm<sup>-1</sup> (stejná forma pevné látky jako kontrola).

35

## Příklad 16

40

[3 $\alpha$ (R),6(R)]-5,6-dihydro-4-hydroxy-3-[(Z)-1-(3-nitrofenyl)propenyl]-6-[1-(2-fenyl)ethyl]-6-propyl-2H-pyran-2-on (XXV, hlavní složka) a [3 $\alpha$ (R),6(R)]-5,6-dihydro-4-hydroxy-3-[(E)-1-(3-nitrofenyl)propenyl]-6-[1-(2-fenyl)ethyl]-6-propyl-2H-pyran-2-on (XXV, vedlejší složka)

45

(6R)-5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-[1-(2-fenyl)ethyl]-6-propyl-2H-pyran-2-on (VI, příklad 4, 50,0 g, 187 mmol) se smíchal s m-nitropropiofenonem (33,5 g, 187,2 mmol) a 375 ml THF. Přidal se pyridin (31,0 ml, 374 mmol) a výsledná směs se míchala a chladila na teplotu nižší než -5 °C. Přidavkem chloridu titaničitého (31 ml, 280 mmol) k 80 ml toluenu se připravil roztok a tento roztok se přidal ke směsi za kontroly reakční teploty, aby nepřesáhla 10 °C. Toluénem (15 ml) se propláchl zbývající roztok chloridu titaničitého a po tomto přidavku se reakční směs zahřála na 35 až 45 °C a ponechala se při tomto teplotním rozmezí po dobu 16 hodin. Reakční směs se zchladila na 0 °C a přidala se voda (200 ml) v jedné dávce. Směs se míchala až do rozpuštění pevné látky. Směs se pak zahřála na nejméně 15 °C a pak se přemístila do děličky za

50

použití vody (250 ml) a ethylacetátu (500 ml) na zředění směsi. Vodná vrstva se odseparovala, odstranila, vyextrahovala ethylacetátem (150 ml) a odstranila. Primární organická vrstva se promyla v následujícím pořadí kyselinou chlorovodíkovou (1 M, 2x 150 ml), vodou (150 ml) a nasyceným uhlíčitánem sodným (150 ml). Každé promytí se extrahovalo před použitím extraktem ethylacetátu (150 ml). Primární organická vrstva a extrakt se smíchaly a zakoncentrováním za sníženého tlaku se získal koncentrát. Koncentrát se pak rozpustil v dichlormethanu (350 ml). Tento roztok se extrahoval celkově 500 ml 1M hydroxidu sodného (4x 50 ml, pak 3x 100 ml). Smíchané vodné extrakty se promyly celkem 500 ml dichlormethanu (4x 50 ml, pak 3x 100 ml) a pak se smíchaly s kyselinou chlorovodíkovou (3 M, 150 ml). Okyselená směs se extrahovala dichlormethanem (400 ml, pak 6x 100 ml), nashromážděné organické extrakty se promyly vodou (200 ml) a fyziologickým roztokem (200 ml). Po následném vysušení pomocí bezvodého síranu sodného se směs přefiltrovala přes magnesolovou podušku a zakoncentrováním za sníženého tlaku se získala směs požadovaných sloučenin, TLC  $R_f$  = 0,18 pro (Z)-izomer, 0,28 pro (E)-izomer (ethylacetát/hexan, 1/1);  $\delta$ ; CMR ( $CDCl_3$ ) 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  $\delta$ ; MS (CI +  $NH_3$ ) m/z (relativní intenzita) 439 (100), 422 (18), 409 (9), 392 (9), 278 (9), 194 (10), 136 (9).

#### 20 Příklad 17

[3 $\alpha$ (R),6(R)]-5,6-dihydro-4-hydroxy-3-[1-(3-nitrofenyl)propyl]-6-[1-(2-fenyl)ethyl]-6-propyl-2H-pyran-2-on XVII

25 [3 $\alpha$ (R),6(R)]-5,6-dihydro-4-hydroxy-3-[(Z)-1-(3-nitrofenyl)propenyl]-6-[1-(2-fenyl)ethyl]-6-propyl-2H-pyran-2-on (XXV, příklad 16, 4,24 g, 10 mmol) se smíchal s [(1,5-cyklooktadien)rhodium(I)-1,2-bis-(2R,5R)dimethylfosfolan]benzen]tetrafluorborátem (6,0 mg, 0,01 mmol) v inertní atmosféře a rozpustil v 20 ml v odkysličeném methanolu. Atmosféra se zaměnila za vodíkovou při tlaku 522 kPa nebo více, reakce se zahřála na 55 °C a míchala 24 hodin. Pak se reakce zchladila na 20 až 25 °C a vodík se nahradil inertní atmosférou. Reakční směs se zakoncentrovala za sníženého tlaku a krystalizací zbytku ze směsi methanol/voda (3/1) se získala požadovaná sloučenina TLC  $R_f$  = 0,49 (ethylacetát/hexan, 1/1); HPLC  $rt$  = 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, 0,76 a 0,72  $\delta$ ; 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  $\delta$ .

#### 40 Příklad 18

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

45 (R)-3-Hydroxy-3-(2-fenylethyl)hexanová kyselina, (1R,2S)-norefedrinová sůl (CIV, 180 g; 486 mmol) se přeměnila na (R)-3-hydroxy-3-(2-fenylethyl)hexanovou kyselinu sražením soli v dichlormethanu (1100 ml) a přidávkem kyseliny chlorovodíkové (2 M, 720 ml). Volná kyselina se vyextrahovala do dichlormethanu a směs se azeotropicky vysušila destilací za atmosférického tlaku s dalším přidávkem dichlormethanu (700 ml celkového objemu). Směs volné kyseliny (350 ml) se přidala ke sraženině karbonyl-diimidazolu (90,5 g, 558 mmol) v dichlormethanu (80 ml) a pyridinu (210 ml) při -10 až 0 °C. Směs se zahřála na 0 °C a míchala 1 hodinu.

50 Přidávkem acetonové sraženiny monoethylesteru malonátu draselného (144 g, 846 mmol v 350 ml acetonu) k suspenzi chloridu hořečnatého (72 g, 756 mmol), která byla připravena pomalým přidávkem acetonu (250 ml) k suspenzi chloridu hořečnatého v dichlormethanu

(100 ml), se připravila sraženina hořečnaté soli monoethylesteru malonátu. Příprava malonátové soli se dokončila atmosférickou destilací na objem 350 ml.

Směs (R)-3-hydroxy-3-(2-fenylethyl)hexanoyl imidazolu po aktivaci karbonyldiimidazolem se přidala ke sraženině ethylmalonátu hořečnatého při 10 až 20 °C. Směs se zahřála na 20 až 25 °C a míchala přibližně 16 hodin. Reakce se zastavila přidáním kyseliny chlorovodíkové (5 M, 850 ml). Přidal se dichlormethan (125 ml) a fáze se odseparovaly. Produkt obsahující organickou vrstvu se promyl kyselinou chlorovodíkovou (1 M, 400 ml) a pak roztokem nasyceného uhličitánu sodného (500 ml). Organická fáze se zakoncentrovala ve vakuu na přibližně 200 ml, přidal se methanol (700 ml) a zakoncentrování za vakua pokračovalo na konečný objem 150 ml. K methanolovému roztoku (R)-ethyl-5-hydroxy-3-oxo-5-(2-fenylethyl)oktanoátu se přidal methanolvý roztok hydroxidu draselného (59,5 g 85%; 902 mmol rozpuštěný v 200 ml methanolu) při 15 až 20 °C. Směs se míchala 16 hodin při 20 °C. Přidala se voda (350 ml) a produkt obsahující vodnou vrstvu se promyl dvakrát methyl-t-butyletherem (350 ml na každé promytí). Vodná fáze se okyselila kyselinou chlorovodíkovou (6 M, 220 ml) a produkt se vyextrahoval toluenem (550 ml). Toluenní směs se promyla vodou (150 ml) a zakoncentrovala za sníženého tlaku na 200 ml. Produkt vykrytalizoval přidáním rozvětveného oktanu (přibližně 400 ml ve dvou částech, mezi přidávkami se objevila krystalizace). Produkt se vyizoloval vakuovou filtrací za chlazení, promyl rozvětveným oktánem a vysušením při 20 až 25 °C se získala požadovaná sloučenina.

#### Příklad 19

5,6-dihydro-4-hydroxy-6-[1-(4-substituovaný)fenyl]ethyl]-6-izopropyl-2H-pyran-2-on CVI

Požadovaná sloučenina se získala podle obecného postupu příkladů 1 až 4 za provedení nezásadních obměn z výchozího 4-hydroxy, 4-amino-, 4-monoalkylamino nebo 4-dialkylaminofenyl-2-methyl-3-pentanonu CI.

#### Příklad 20

(6S)-5,6-dihydro-4-hydroxy-6-[1-(2-fenyl)ethyl]-6-fenyl-2H-pyran-2-on CVI

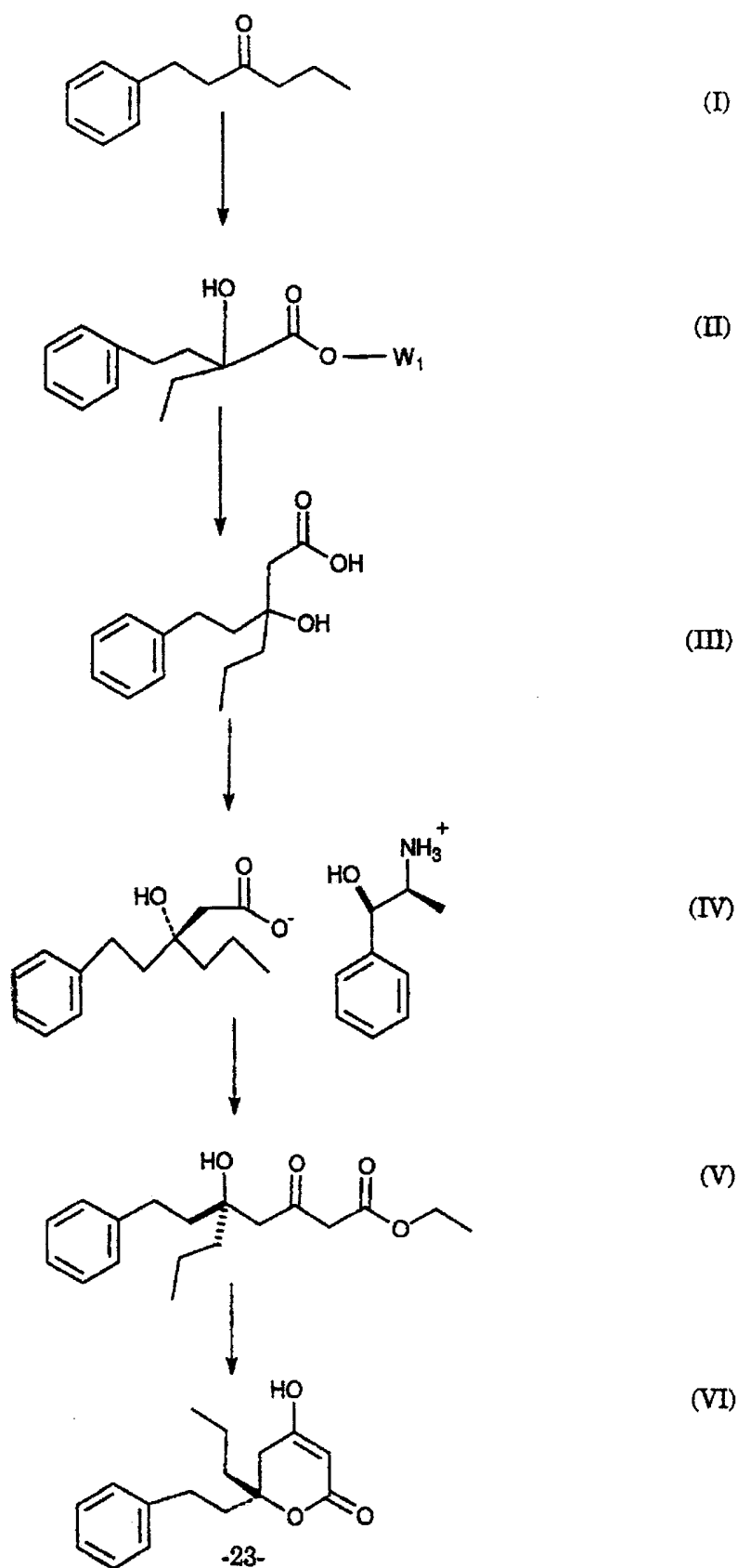
Požadovaná sloučenina se získala podle obecného postupu příkladů 1 až 4 za provedení nezásadních obměn z výchozího 1,3-difenyl-1-propanonu CI.

#### Příklad 21

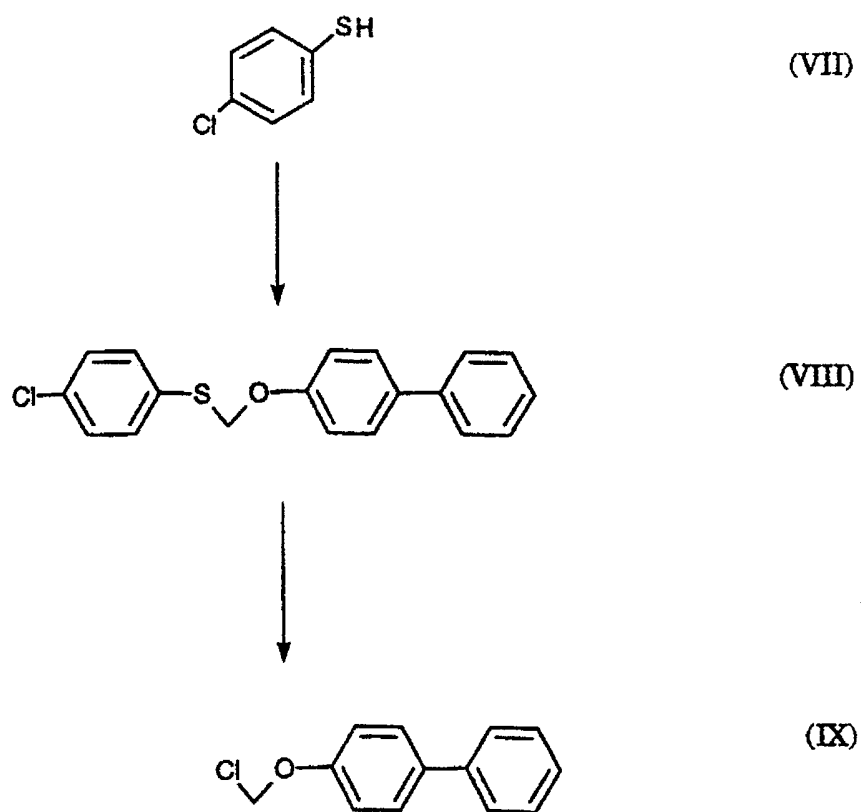
t-Butyl-3-hydroxy-3-(2-fenylethyl)hexanoát II

Požadovaná sloučenina se získala podle obecného postupu v příkladu 1 za provedení nezásadních obměn z výchozího t-butylacetátu místo ethylacetátu. Výhodnější je použití t-butylacetátu.

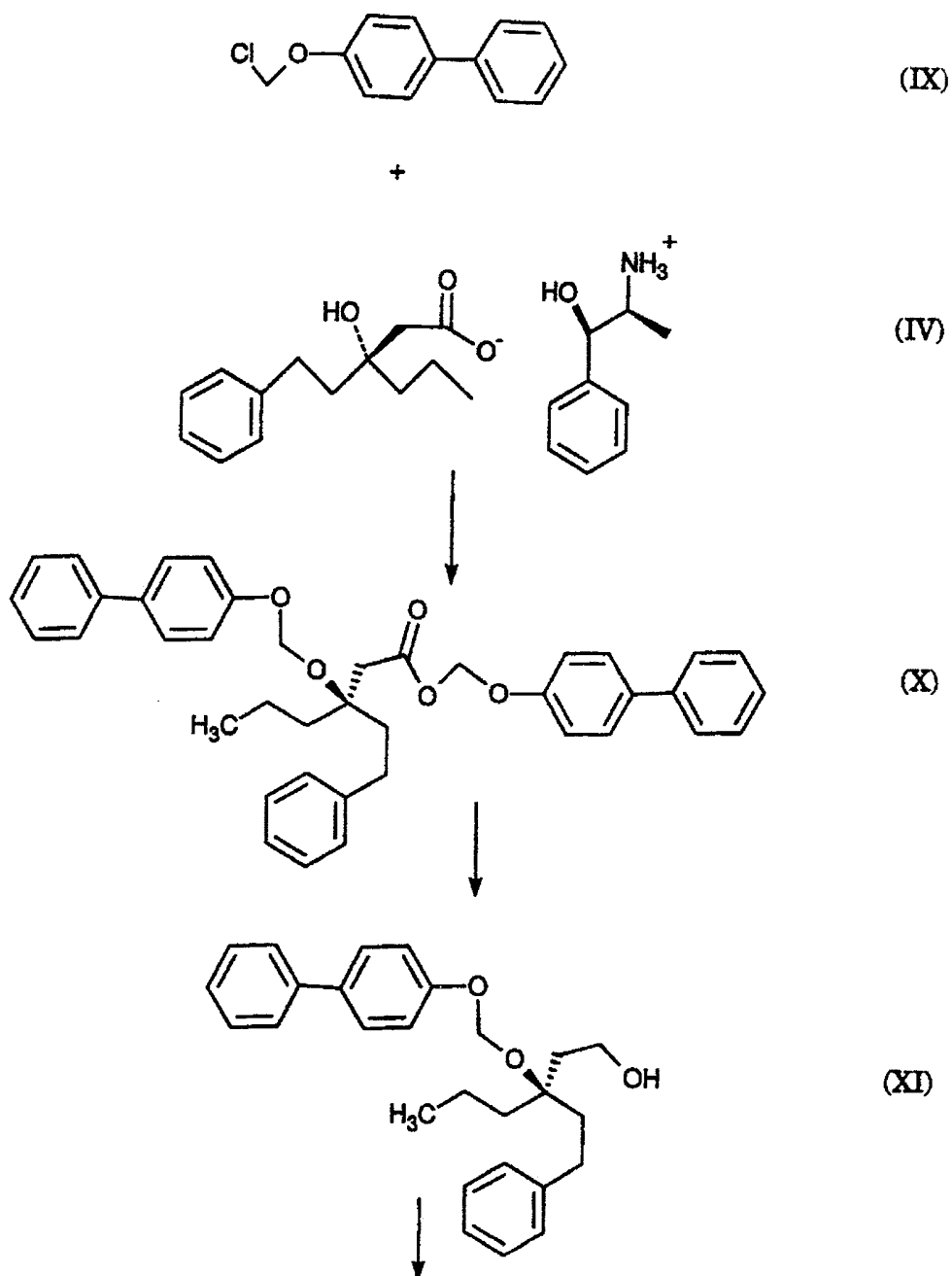
Schéma A



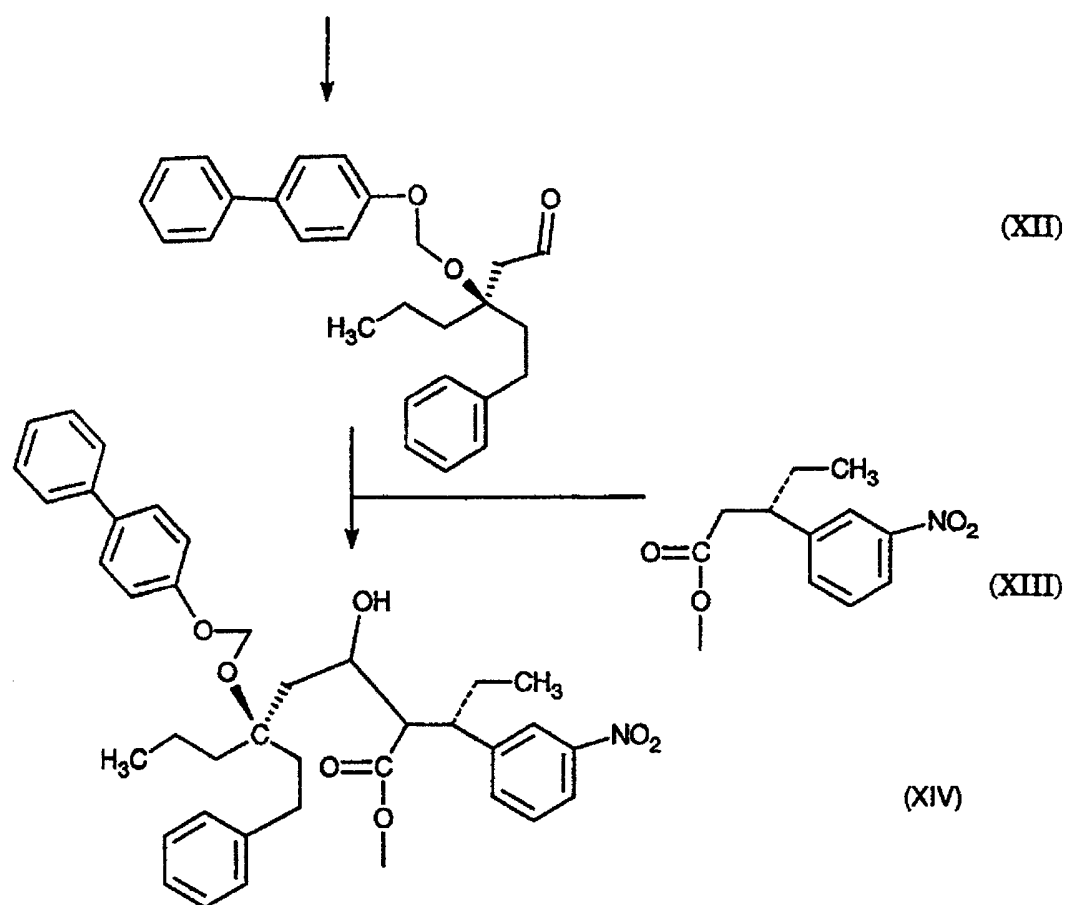
## Schéma B

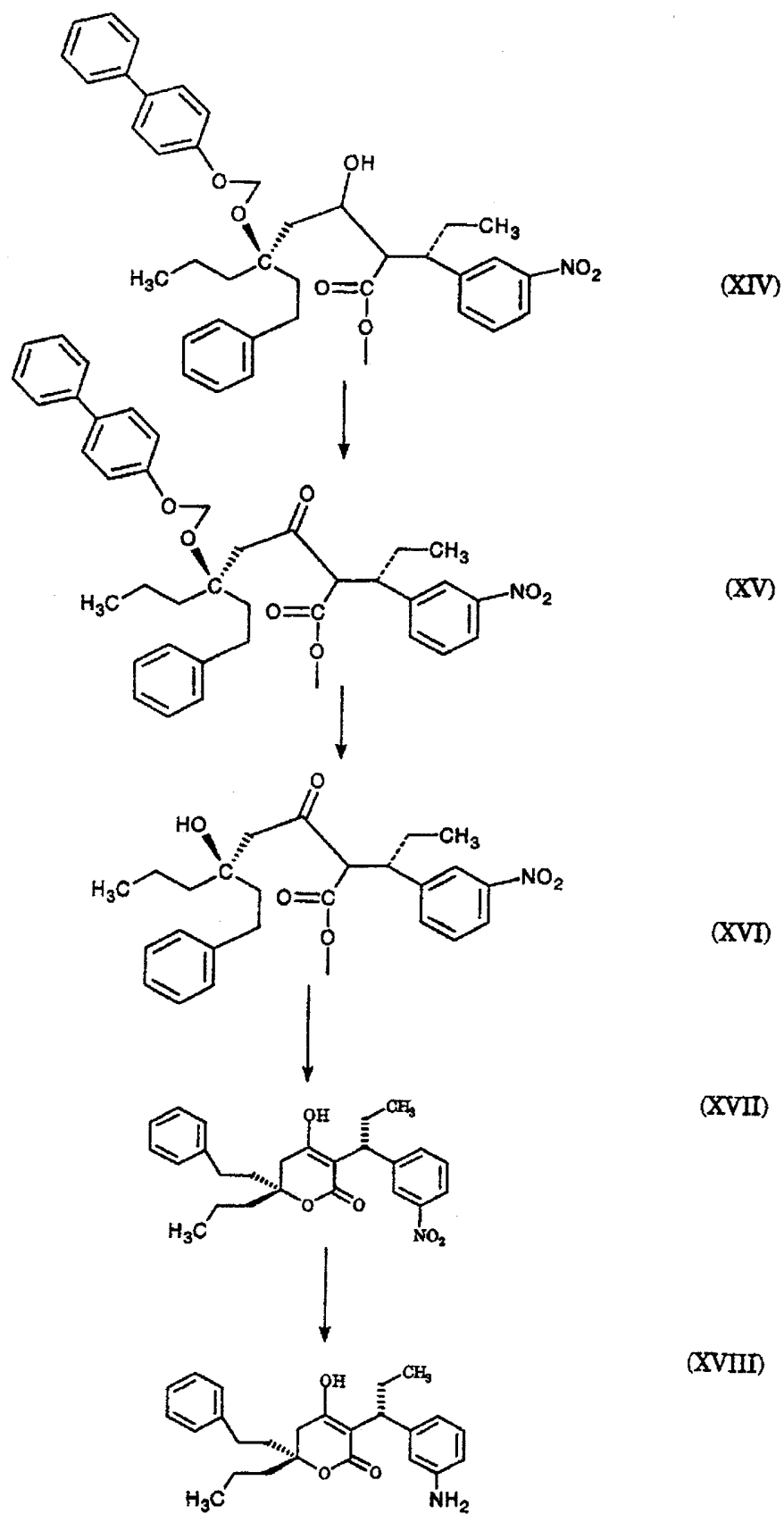


## Schéma C

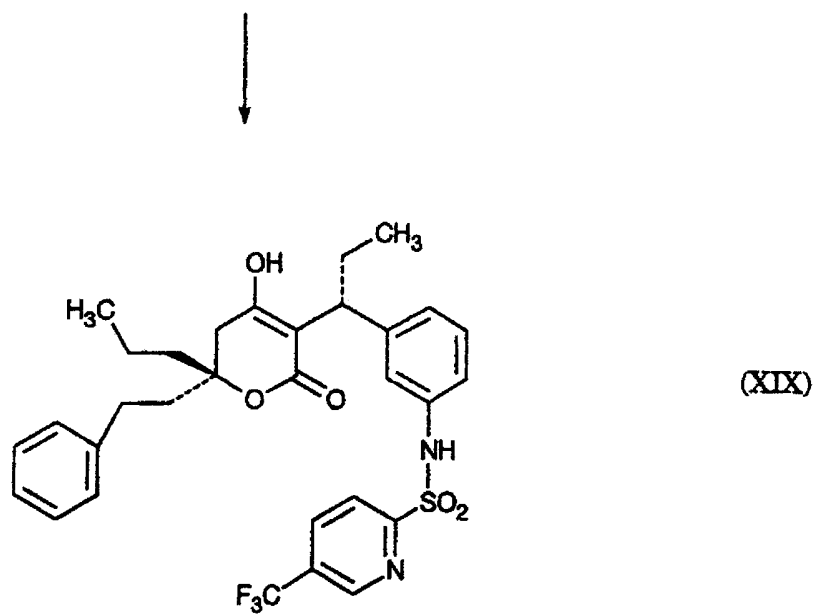


## Schéma C (pokračování)





## Schéma D (pokračování)



## Schéma E

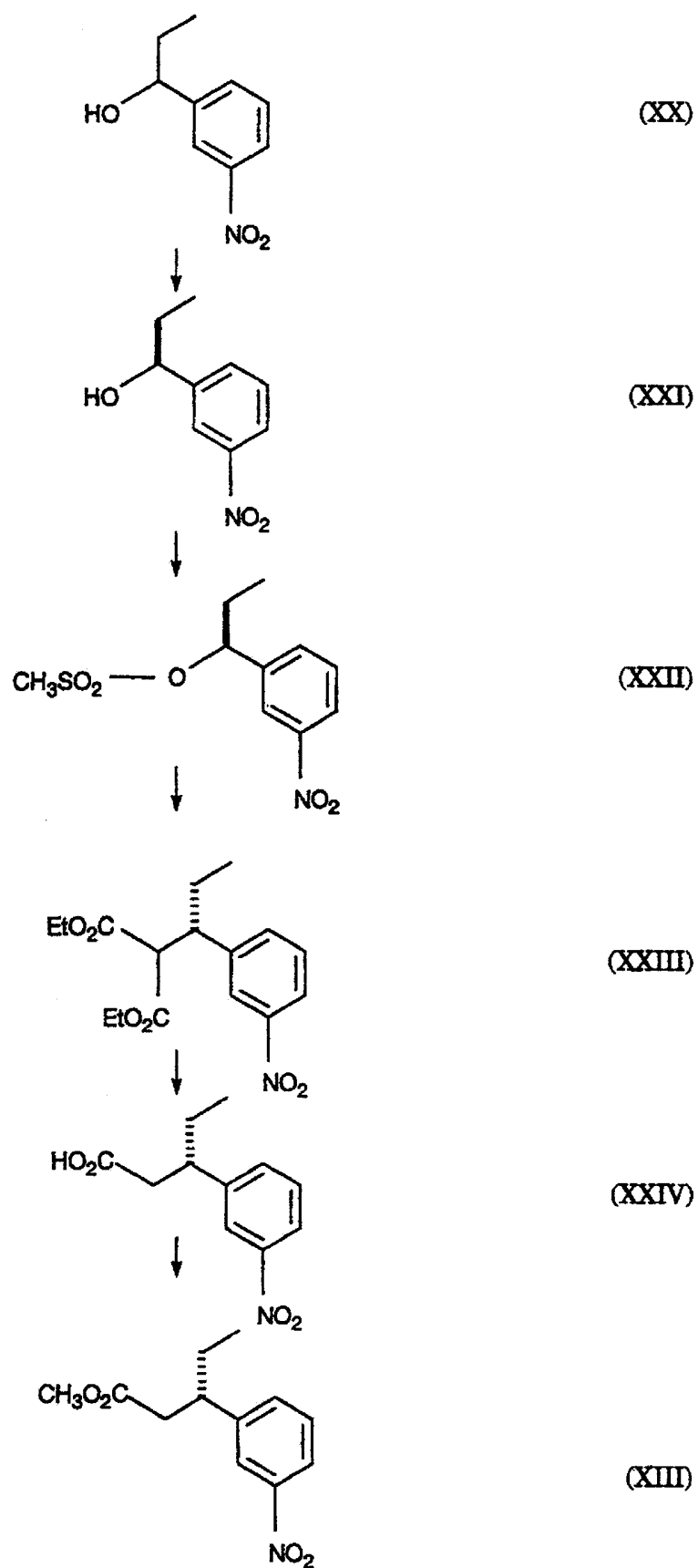
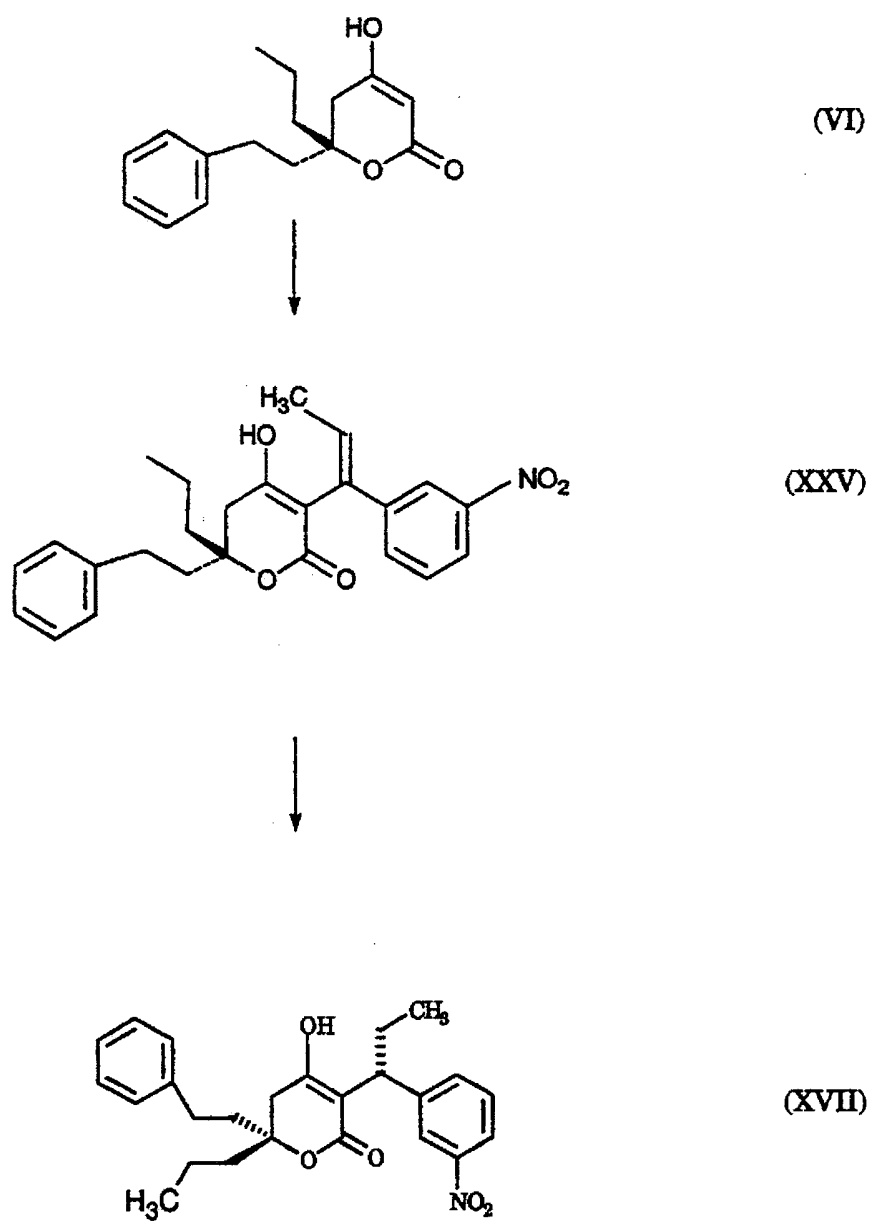
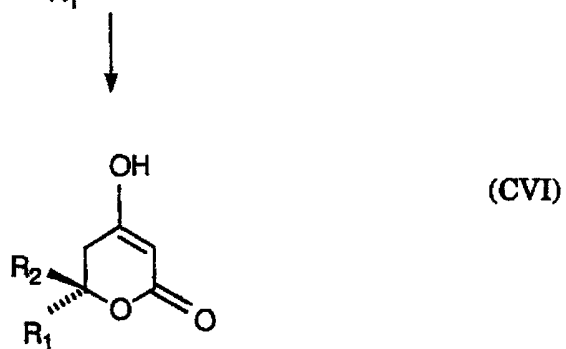
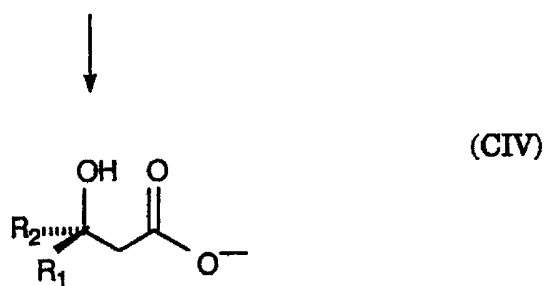
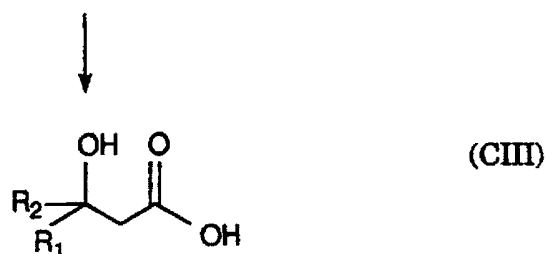
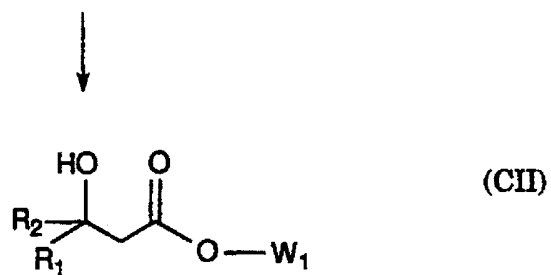


Schéma F

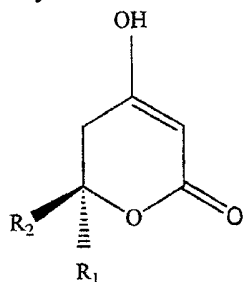


## Schéma G



## PATENTOVÉ NÁROKY

1. (R)-3-Hydroxy-3-(2-fenylethyl)hexanová kyselina a její farmaceuticky přijatelné soli.
2. (R)-3-Hydroxy-3-(2-fenylethyl)hexanová kyselina podle nároku 1, kde její farmaceuticky přijatelné soli jsou vybrány ze skupiny sestávající z hydroxidu, amoniaku, tromethaminu (THAM), 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiolu, (1R,2S)-norefedrinu, (1S,2R)-norefedrinu, (R)-2-amino-2-fenylethanolu, (S)-2-amino-2-fenylethanolu, (R)-1-fenylethylaminu a (S)-1-fenylethylaminu.
3. Farmaceuticky přijatelná (1R,2S)-norefedrinová sůl (R)-3-hydroxy-3-(2-fenylethyl)hexanové kyseliny podle nároku 1.
4. (6R)-5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-[1-(2-fenyl)ethyl]-6-propyl-2H-pyran-2-on.
5. [3 $\alpha$ (R),6(R)]-5,6-Dihydro-4-hydroxy-3-[1-(3-nitrofenyl)propyl]-6-[1-(2-fenyl)ethyl]-6-propyl-2H-pyran-2-on.
6. (S)-Methyl-3-(3-nitrofenyl)pentanoát.
7. [3 $\alpha$ (R),6(R)]-5,6-dihydro-4-hydroxy-3-[(Z)-1-(3-nitrofenyl)propenyl]-6-[1-(2-fenyl)ethyl]-6-propyl-2H-pyran-2-on.
8. Způsob výroby hydroxylaktonu obecného vzorce CVI,



(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 chráněné formy,
  - NH<sub>2</sub> a jeho chráněné formy,
  - H,
  - NH-CO-CH<sub>3</sub>,
  - N(-CO-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

a kde  $\phi$  je fenyl

$R_2$  je:

$C_1-C_6$  alkyl,

5 cyklohexyl,

fenyl,

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

10

$-OH$  a jeho chráněné formy,

$-NH_2$  a jeho chráněné formy,

15

$-H$ ,

$-NH-CO-CH_3$ ,

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

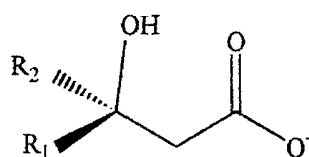
20

a kde  $\phi$  je fenyl,

**v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje:

25

(1) reakci aniontu obecného vzorce CIV



(CIV),

s kyselinou za vzniku volné kyseliny,

30

(2) extrakci formy volné kyseliny z reakční směsi,

(3) reakci volné kyseliny s aktivačním činidlem,

(4) reakci reakční směsi volná kyselina/aktivační látka s malonát monoesterem a divalentním kovem,

35

(5) reakci reakční směsi z bodu (4) s kyselinou,

(6) reakci reakční směsi z bodu (5) sází v přítomnosti  $C_1-C_4$  alkoholu, tetrahydrofuranu nebo dimethylformamidu.

40

**9.** Způsob výroby hydroxylaktonu obecného vzorce CVI podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že kyselinou v kroku (1) je anorganická kyselina nebo organická kyselina.

45

**10.** Způsob výroby hydroxylaktonu obecného vzorce CVI podle nároku 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že kyselina je vybrána ze skupiny sestávající z kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny fosforečné, kyseliny bromovodíkové, kyseliny jodovodíkové, kyseliny citrónové, kyseliny trifluorooctové, kyseliny chlorooctové, hydrogensíranu sodného, hydrogensíranu draselného.

11. Způsob výroby hydroxylaktonu obecného vzorce CVI podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že kyselinou je kyselina chlorovodíková.
12. Způsob výroby hydroxylaktonu obecného vzorce CVI podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že extrakce volné kyseliny se provádí nepolárním organickým rozpouštědlem.
13. Způsob výroby hydroxylaktonu obecného vzorce CVI podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že nepolární organické rozpouštědlo je vybráno ze skupiny sestávající z methylenchloridu, toluenu, benzenu, methylacetátu, ethylacetátu, methylterc-butyletheru, ethyletheru a hexanu.
14. Způsob výroby hydroxylaktonu obecného vzorce CVI podle nároku 13, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlem je methylenchlorid.
15. Způsob výroby hydroxylaktonu vzorce CVI podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že aktivační látkou je karbonyl-diimidazol.
16. Způsob výroby hydroxylaktonu vzorce CVI podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že krok (3) se provádí za přítomnosti báze.
17. Způsob výroby hydroxylaktonu vzorce CVI podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že báze je vybrána ze skupiny sestávající z pyridinu, 4-N,N-dimethylaminopyridinu, dimethylanilinu, diethylanilinu, 2,6-lutidinu, triethylaminu, tributylaminu a collidinu.
18. Způsob výroby hydroxylaktonu vzorce CVI podle nároku 17, **vyznačující se tím**, že bázi je pyridin.
19. Způsob výroby hydroxylaktonu vzorce CVI podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že monoester malonátu je vybrán ze skupiny sestávající z  $\text{KO-CO-CH}_2\text{-CO-O-R}_e$ , kde  $\text{R}_e$  je  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkyl nebo fenyl.
20. Způsob výroby hydroxylaktonu vzorce CVI podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že monoesterem malonátu je  $\text{C}_1$  nebo  $\text{C}_2$  ester.
21. Způsob výroby hydroxylaktonu vzorce CVI podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že divalentní kov je vybrán ze skupiny sestávající z  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  a  $\text{Zn}^{2+}$ .
22. Způsob výroby hydroxylaktonu vzorce CVI podle nároku 21, **vyznačující se tím**, že divalentním kovem je  $\text{Mg}^{2+}$ .
23. Způsob výroby hydroxylaktonu vzorce CVI podle nároku 22, **vyznačující se tím**, že zdrojem divalentního kovu je  $\text{MgCl}_2$ .
24. Způsob výroby hydroxylaktonu vzorce CVI podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že kyselina v kroku (5) je vybrána ze skupiny sestávající z anorganické kyseliny nebo organické kyseliny.
25. Způsob výroby hydroxylaktonu vzorce CVI podle nároku 24, **vyznačující se tím**, že kyselina je vybrána ze skupiny sestávající z kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny fosforečné, kyseliny bromovodíkové, kyseliny jodovodíkové, kyseliny citrónové, trifluoroctové, kyseliny chloroctové, hydrogensíranu sodného, hydrogensíranu draselného.

---

Konec dokumentu

---