

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

306 366

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 307/935 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2015-376**
(22) Přihlášeno: **03.06.2015**
(40) Zveřejněno: **21.12.2016**
(Věstník č. 51/2016)
(47) Uděleno: **09.11.2016**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **21.12.2016**
(Věstník č. 51/2016)

(56) Relevantní dokumenty:

DE 2 357 781; WO 9114684 A; US 4 035 414; CS 226905 B1.

(73) Majitel patentu:
Univerzita Pardubice, Pardubice, CZ

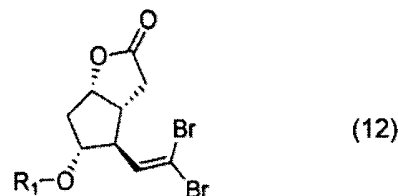
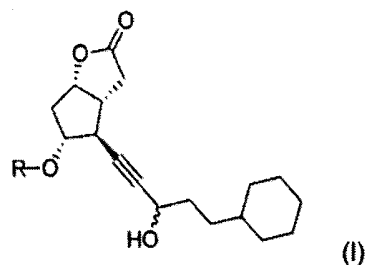
(72) Původce:
doc. Ing. Aleš Imramovský, Ph.D., Ostřešany, CZ
Ing. Karel Pauk, Ph.D., Králíky, CZ

(74) Zástupce:
INVENTIA s.r.o., RNDr. Kateřina Hartvichová, Na
Bělidle 3, 150 00 Praha 5

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy intermediátu přípravy
prostaglandinového derivátu alfaprostolu**

(57) Anotace:
Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde R je ethoxymethylová skupina nebo terc-butyldifenylsilyl skupina, z příslušného aldehydu reakcí s tetrabrommethanem v přítomnosti trifenyfosfinu za vzniku dibromolefinu 12, kde R₁ je ethoxymethylová nebo bifenylylkarbonylová skupina. Dibromolefin se podrobí dehydrohalogenaci za vzniku příslušného 1-bromalkynu, který dále reaguje s 3-cyklohexylpropanem za vzniku sloučeniny I. Způsob využívá mírných reakčních podmínek, menšího počtu syntetických kroků a činidla, která nemohou způsobovat racemizaci jednotlivých intermediátů. Předmětem řešení je rovněž použití tohoto způsobu pro přípravu alfaprostolu.



CZ 306366 B6

Způsob přípravy intermediátu přípravy prostaglandinového derivátu alfaprostolu

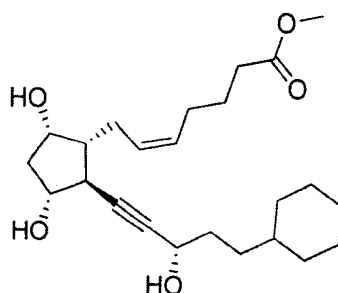
Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu syntézy klíčového intermediátu přípravy nehalogenovaného prostaglandinu alfaprostolu.

Dosavadní stav techniky

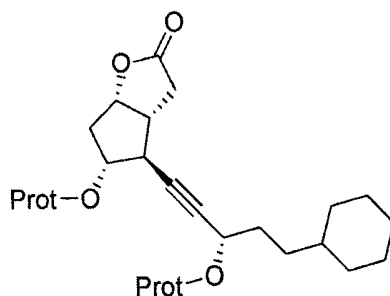
Prostaglandiny (PG) jsou tělu vlastní sloučeniny, které vykazují celou řadu biologických aktivit. Jejich přítomnost byla prokázána prakticky ve všech tkáních. Nejvyšší koncentrace však dosahují prostaglandiny v seminální tekutině, kde byly též prvně prokázány a na základě toho byla předpokládána jejich tvorba pouze v prostatických buňkách. Prostaglandiny sehrávají velmi důležitou úlohu při celé řadě fyziologických funkcí včetně reprodukce savců. Jejich biologický účinek je spjat nejen s jejich strukturou a místem jejich vzniku, ale také s receptorem, na který se příslušný PG navazuje. Účinek prostaglandinu je velmi silný, v některých případech se projevuje jejich účinek již při koncentracích 0,5 µg na 1 kg tělesné hmotnosti. Prostaglandiny sehrávají významnou roli nejen při běžných fyziologických procesech, ale též při některých patologických procesech jako jsou záněty nejrůznějšího původu.

Vedle celé řady synteticky dostupných PG byla v minulosti pozornost zaměřena na přípravu syntetických derivátů s důrazem na zlepšení jejich biologických vlastností. Tak se např. podařilo vylepšit vlastnosti prostaglandinu F₂ Alpha (PGF_{2α}), který způsobuje regresi žlutého tělíska (tzv. luteolytic effect) u skotu (Maffeo, G; Redaelli, G; Socci, A. *Folia Veterinaria Latina*, 1977, 7, 71). Od té doby bylo použito několik synteticky obměněných derivátů této látky. Mezi nimi hraje významnou roli i prostaglandinový analog s trojnou vazbou v ω-řetězci – alfaprostol (chemickým názvem (Z)-7-[(1R,2S,3R,5S)-2-[(3S)-5-cyklohexyl-3-hydroxy-1-pentynyl]-3,5-dihydroxycyklopentyl]-5-heptenoát). Od roku 1983 je využíván ve veterinární praxi pro ovlivňování říje skotu a koní a je znám i jeho metabolismus.



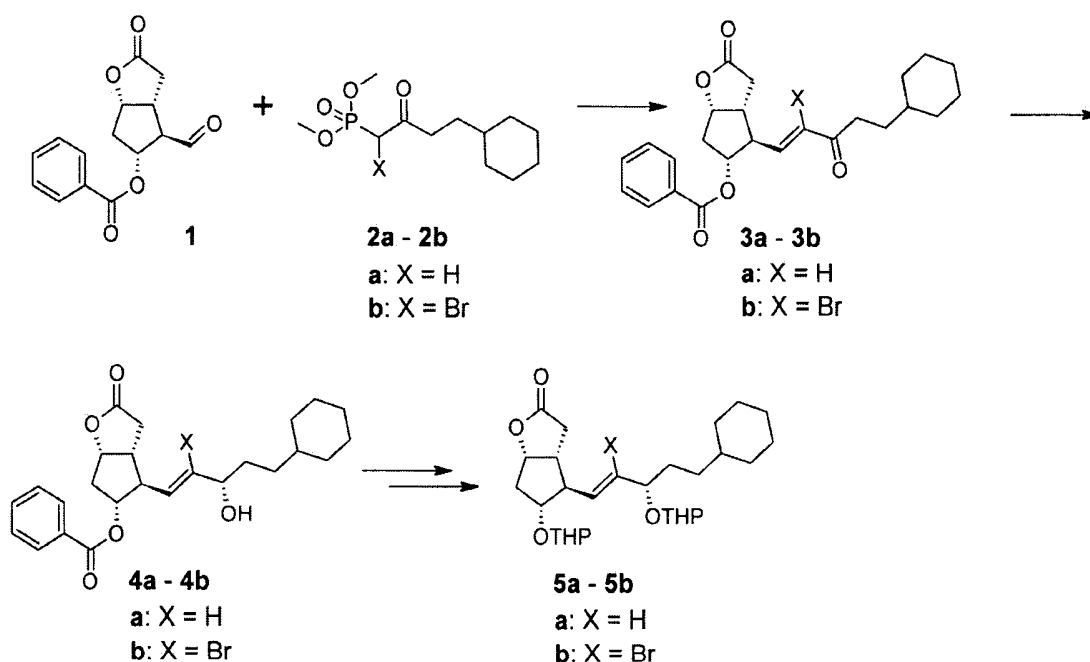
Strukturní vzorec alfaprostolu

Pro přípravu alfaprostolu je klíčovým intermediátem skelet Corey laktonu s připojeným ω-řetězcem:



kde Prot znamená chránicí skupinu. Pro jeho přípravu jsou ve stavu techniky známy dva způsoby.

- 5 Základem prvního přístupu (Schéma 1, Gandolfi *et al.*: CH 617186 a Gandolfi *et al.*: US 4 361 577) je reakce Corey laktonu 1 s vhodným fosfonátem 2a, 2b ve smyslu Horner–Emmonsovi reakce, který poskytoval nenasycený keton 3a nebo 3b. Brom derivát 3b byl také připraven reakcí s fosfonátem 2a, s tvorbou bromfosfonátu 2b *in situ* pomocí *N*-bromsukcinimidu. Látka 3a byla převedena na bromketon 3b pomocí pyrrolidonu–2–hydrotribromidu. Následovala asymetrická
 10 redukce na příslušný alkohol 4a, 4b a záměna dosavadní *O*-benzoyl chránicí skupiny tetrahydro-pyranylovou chránicí skupinou (THP) za vzniku intermediátu 5a, 5b.



15

Schéma 1: Syntéza intermediátu 5a – 5b.

- Intermediát 5b se převedl pyrrolidon–2–hydrotribromidem buď na dibrom sloučeninu 6, nebo přímo vodným hydroxidem sodným na dehydrohalogenovanou formu 7. Látka 6 byla také získána reakcí derivátu 5a s elementárním bromem. Působením vodného hydroxidu sodného na di-
 20 brom 6 byl taktéž získán cílový intermediát 7 (Schéma 2).

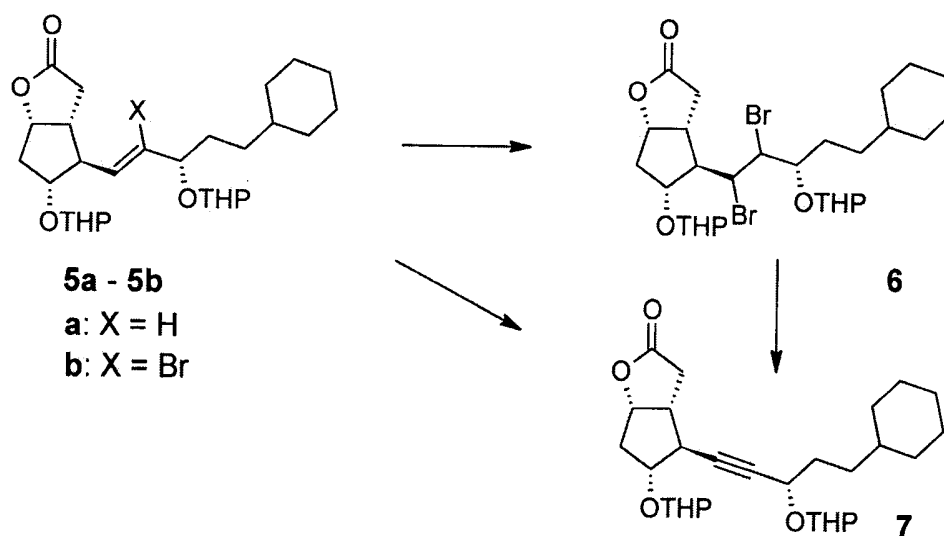


Schéma 2: Příprava dehydrohalogenovaného intermediátu 7.

Druhý přístup dle literatury (Schéma 3, Klar, U.; Pletsch, A.; Skuballa, W.; Vorbrüggen, H. *Bio-organic & Medicinal Chemistry Letters*. 1992, 2(5), 445–448 a Klar, U.; Deicke, P.; Pletsch, A. *Synthetic Communications*. 1993, 23(22), 3185–3189) vychází ze stejného aldehydu 1 jako výše zmíněné patenty. Pomocí *N*-bromsukcinimidu je *in situ* generován brom, který selektivně bromuje příslušný fosfonát za vzniku brom derivátu, který je poté zredukován na alkohol 8. Diol 9 byl získán bazickou hydrolyzou, a dále se přímo, bez chránění hydroxy skupin, reakcí s octanem česným (CsOAc) v toluenu za přítomnosti 18-Crown-6 etheru dehydrohalogenoval na diol 10. Tento přístup nepopisuje syntézu klíčového intermediátu přípravy alfaprostolu, avšak klíčovou přípravu trojné vazby intermediátu.

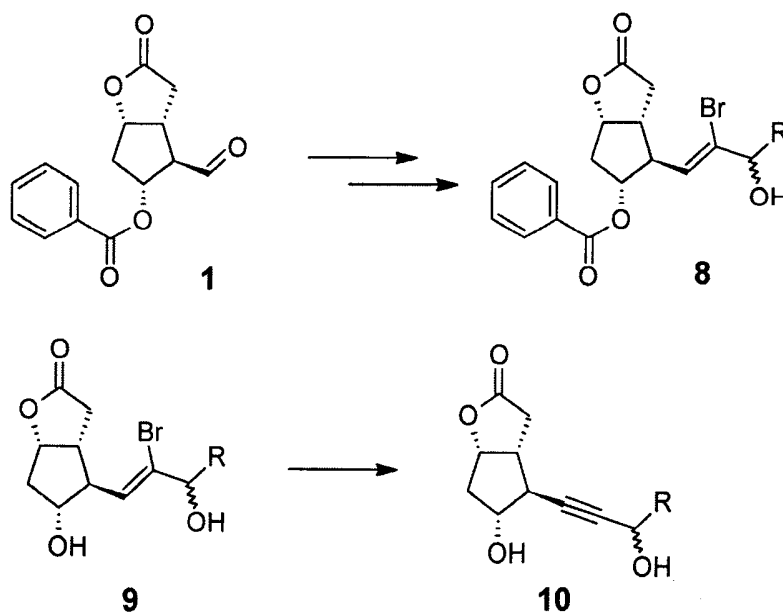
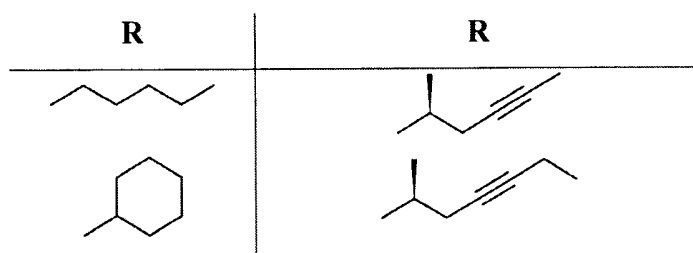


Schéma 3: Příprava dehydrohalogenovaného intermediátu 10.

Použité skupiny R u alkoholu 8, 9 a 10 jsou sumarizovány v Tabulce 1.



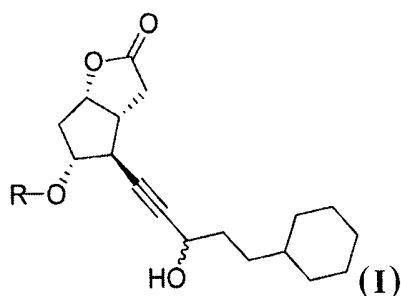
Tabulka 1: Použité řetězce u alkoholů 8, 9 a 10.

- 5 Nevýhodou výše uvedených postupů dle stavu techniky je zdlouhavost přípravy související s velkým počtem reakčních kroků a reakčními podmínkami.

Podstata vynálezu:

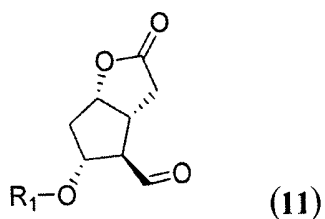
10

Předkládaný vynález se týká nového způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce I, klíčové sloučeniny pro přípravu alfaprostolu s kompletním ω -řetězcem,



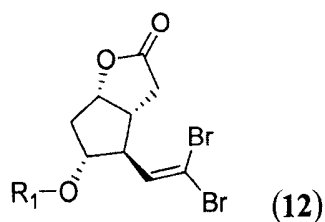
15

kde R je ethoxymethylová skupina (EOM) nebo terc-butyldifenylsilyl skupina (TBDPS). Při prvním reakčním kroku reaguje aldehyd 11



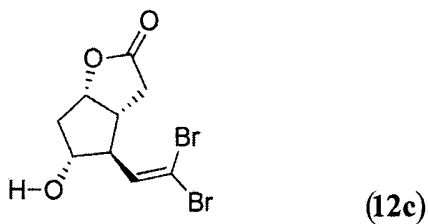
20

s tetrabrommethanem v přítomnosti trifenylfosfinu za vzniku dibromolefinu 12,

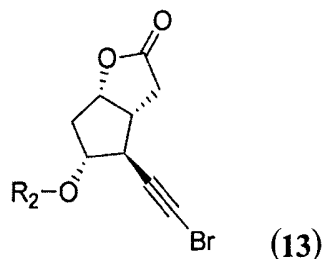


25

příčemž R_1 je ethoxymethylová skupina nebo bifenylylkarbonylová skupina (PBP). Dibromolefin 12 se poté dehydrohalogenací, které v případě, že R_1 je bifenylylkarbonylová skupina, předchází krok bazické transesterifikace za vzniku meziproduktu 12c,



převeďte na příslušný 1-bromalkyn 13,

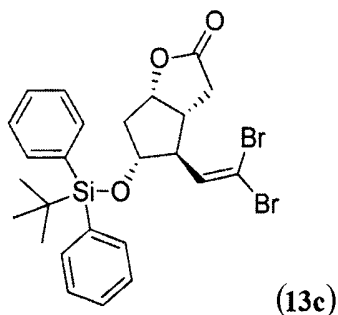


5

kde R₂ je ethoxymethylová skupina nebo vodík,

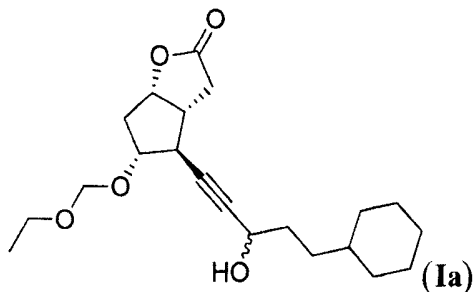
v závěrečném kroku se 1-bromalkyn 13 podrobí reakci s 3-cyklohexylpropanalem za vzniku
sloučeniny obecného vzorce I, přičemž v případě, že R₂ látky 13 je vodík, předchází tomuto kro-
ku ještě reakce s terc-butyldifenylchlorsilanem (TBDMS-C1) za vzniku intermediátu 13c.

10



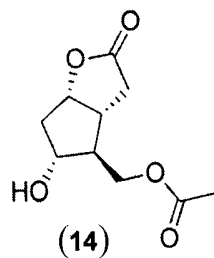
V jednom provedení je předmětem vynálezu způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde
R je ethoxymethylová skupina (vzorec Ia),

15



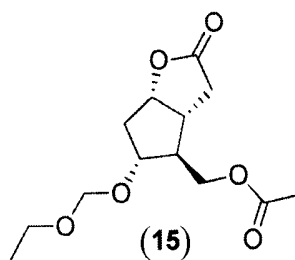
kde výchozí aldehyd 11, kde R₁ je ethoxymethylová skupina ((3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-(ethoxy-
methoxy)-2-oxohexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-4-karbaldehyd), se připraví reakcí gama-
laktonu-A(-) 14, který může být připraven dle Weidnera (J. Weidner a kol.: Liebigs Ann. Chem.
1991, 1301) nebo dle autorského osvědčení Veselého a kol. (I. Veselý a kol.: AO 226905),

20



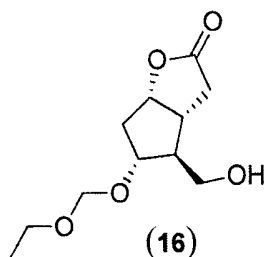
s chlormethylethyletherem v přítomnosti diisopropylethylaminu v dichlormethanu za vzniku chráněného laktonu 15,

5



který se následně hydrolyzuje v bezvodém methanolu za přítomnosti bezvodého uhlíčitanu draselného za získání alkoholu 16,

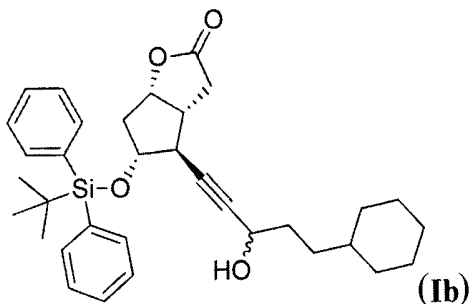
10



a získaný alkohol 16 se oxiduje Dess–Martin perjodnanem v dichlormethanu na odpovídající (3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-5-(ethoxymethoxy)-2-oxohexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-4-karbaldehyd.

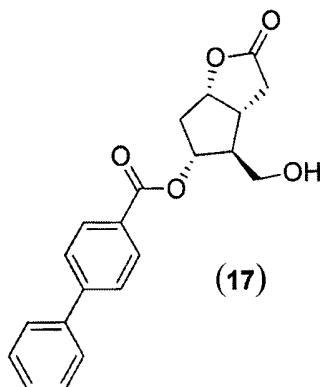
15

V jiném provedení je předmětem vynálezu způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde R je terc-butyldifenylsilyl skupina (vzorec Ib),



20

kde výchozí aldehyd 11, kde R₁ je bifenylylkarbonyl ((3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-((terc-butyldifenylsilyl)oxy)-2-oxohexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-4-karbaldehyd) se připraví reakcí Corey alkoholu 17 s Dess–Martin perjodnanem v dichlormethanu.



Předmětem předkládaného vynálezu je rovněž použití způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu pro přípravu alfa-prostolu.

Způsobem podle vynálezu je tedy získán klíčový intermediát obecného vzorce I přípravy alfa-prostolu, který je charakteristický kompletním ω -řetězcem. Tento intermediát může být po deprotekcí ethoxymethylové (EOM) nebo terc-butyldifenylsilyl (TBDPS) chránicí skupiny využit k syntéze molekuly alfa-prostolu pomocí známých nebo nových syntetických postupů.

Výhodou způsobu podle vynálezu je příprava látky obecného vzorce I s využitím mírných reakčních podmínek a menšího počtu syntetických kroků. Rovněž jsou využívána činidla, která nemohou způsobovat racemizaci jednotlivých intermediátů. Veškeré reakční podmínky jsou průmyslově aplikovatelné. Výchozí sloučenina 17 je komerčně dostupná a všechny intermediáty způsobu přípravy látky obecného vzorce Ib, vycházející ze sloučeniny 17, jsou stabilní krystalické látky.

Vynález je dále osvětlen s použitím následujících příkladů, aniž je jimi jeho rozsah omezen.

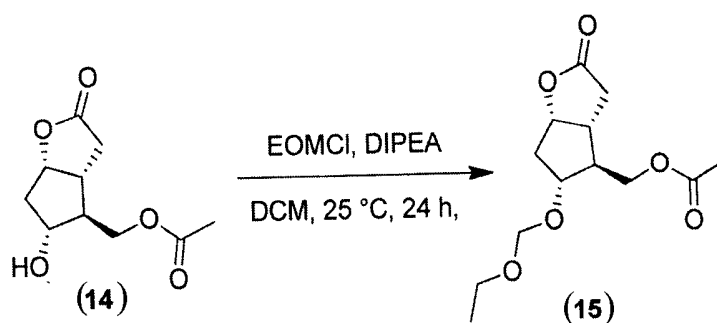
Příklady uskutečnění vynálezu

Přístroje a metody

Všechny komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny od firmy Sigma Aldrich, Acros Chemical a TCI. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (SiO_2 60 Å, velikost částic 0,060 až 0,200 mm, Acros Organics) za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na hliníkových destičkách potažených silikagelem (SiO_2 60 F254 (Merck) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 360 nm) nebo ethanolickým roztokem kyseliny fosfomolybdenové. ^1H a ^{13}C NMR spektra byla měřena při 25 °C na přístroji Bruker AVANCE III 400 při frekvencích 400,13 MHz pro ^1H , resp. 100,62 MHz pro ^{13}C . Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm vůči středním signálům použitých rozpouštědel CDCl_3 a hexadeuterovaného dimethylsulfoxidu ($\text{DMSO}-d_6$). Interakční konstanty (J) jsou uvedeny v Hz. Pozorované signály jsou popsány jako s (singlet), br (široký singlet), d (dublet), t (triplet), a m (multi-plet).

Příklad 1

Příprava [(3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-5-(ethoxymethoxy)-2-oxohexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-4-yl]-methyl acetátu 15



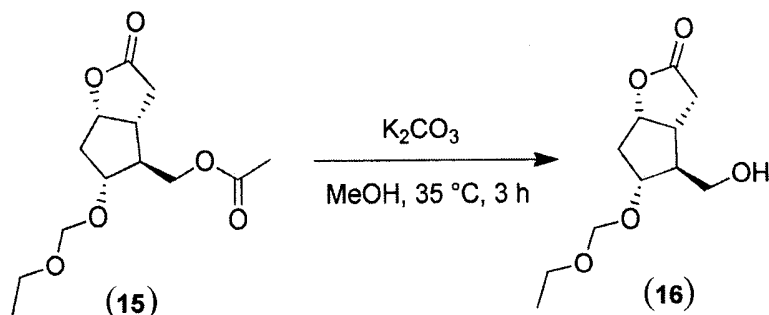
Do 100ml jednohrdlé baňky byl předložen gama-lakton-A(-) 14 (0,023 mol), který byl za laboratorní teploty rozpuštěn v dichlormethanu (DCM) (45 ml). Roztok byl ochlazen pod 5 °C a byl
 5 přidán N,N-diisopropylethylamin (DIPEA) (0,058 mol) a následně ethoxymethyl chlorid (EOM-Cl) (0,051 mol). Po přidavku obou reakčních komponent byla chladič lázeň odstraněna a směs se nechala míchat přes noc při laboratorní teplotě. Druhý den se do načervenalého roztoku přidala voda (25 ml) a směs se extrahovala ethyl-acetátem (EtOAc), (3x 40 ml). Organické extrakty byly spojeny a vysušeny. Izolace produktu byla provedena sloupcovou chromatografií (mobilní fáze EtOAc : n-Hexan; 1 : 1). Byl získán produkt 15 ve formě nažloutlé olejovité látky s výtěžkem 95 %.

Charakterizace produktu: Rf: 0,3 (EtOAc : n-Hexan; 1 : 1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,92 (1H, m), 4,61 (2H, m), 4,00 (1H, m), 3,95 (2H, m), 3,58 – 3,49 (2H, m), 2,77 (1H, m), 2,66 – 2,60 (1H, m), 2,52 – 2,47 (1H, dd, $J = 18,2$ Hz, $J = 2,64$ Hz), 2,31 – 2,18 (2H, m), 2,10 (1H, m),
 15 2,02 (3H, s), 1,15 (3H, t, $J = 7,08$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 176,6, 170,7, 94,1, 83,5, 78,9, 63,9, 63,5, 51,3, 39,9, 37,9, 35,3, 20,8, 15,0.

Příklad 2

20

Příprava (3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-5-(ethoxymethoxy)-4-(hydroxymethyl)hexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]-furan-2-onu 16



25

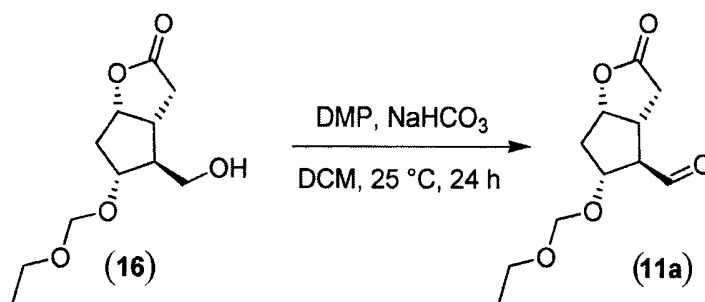
Do 100ml jednohrdlé baňky byl předložen EOM-gama-lakton-A(-) 15 (0,004 mol), který byl suspendován v methanolu (MeOH) (35 ml). Poté byl najednou přidán K_2CO_3 a heterogenní směs se zahřívala při 35 °C (kontrola průběhu reakce prováděná tenko vrstvou kapalinovou chromatografií (TLC), mobilní fáze EtOAc : n-Hexan; 1:1, detekce 5% ethanolickým roztokem kyseliny fosfomolybdenanové). Po vymizení výchozí látky z reakční směsi (cca 3 hodiny) bylo rozpouštědlo odpařeno a produkt izolován sloupcovou chromatografií (EtOAc : n-Hexan, 3,5 : 0,5). Byl
 30 získán produkt 16 ve formě olejovité látky s výtěžkem 76 %.

Charakterizace produktu: Rf: 0,2 (EtOAc : n-Hexan; 3,5 : 0,5). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,92 (1H, m), 4,64 (2H, m), 4,01 (1H, m), 3,60 – 3,53 (4H, m), 2,78 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,52 – 2,47 (1H, dd, $J = 17,64$ Hz, $J = 2,2$ Hz), 2,40 (1H, br), 2,33 – 2,26 (1H, m), 2,12 – 2,04 (2H,
 35

m), 1,18 (3H, t, $J = 7,14$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 177,3, 94,3, 83,9, 79,7, 63,6, 62,6, 54,1,39,3,38,2,35,4, 15,0.

5 Příklad 3

Příprava (3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-(ethoxymethoxy)-2-oxohexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-4-karbaldehydu 11a



10

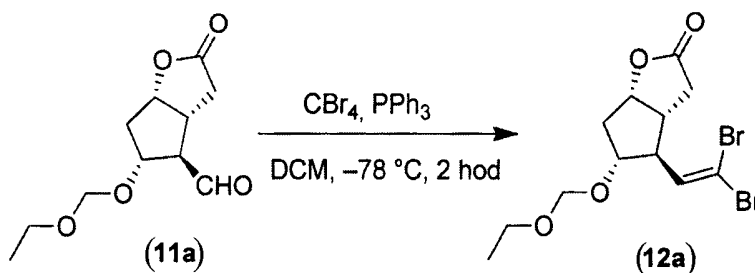
Do 250ml trojhrdlé baňky opatřené teploměrem byl předložen alkohol 16 (0,029 mol), který byl rozpuštěn v DCM (100 ml). Roztok byl ochlazen na 0 °C a najednou byl přidán najemno rozetřený NaHCO_3 (0,143 mol) a poté po malých dávkách Dess–Martin perijodnan (0,044 mol). Chladicí lázeň byla odstraněna a heterogenní směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Druhý den byl do reakční směsi pomalu přidán 10% roztok Na_2SiO_3 (50 ml). Po 20 minutách intenzivního míchání byla organická vrstva oddělena. Následně byla organická vrstva extrahována 10% roztokem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3x 50 ml) a následně destilovanou vodou (2x 50 ml). Spojené vodné extrakty byly extrahovány DCM (1x 50 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny Na_2SO_3 a odpařeny na vakuové rotační odparce (teplota lázně 40 °C), kdy byl získán produkt 11a ve formě olejovité látky ve výtěžku 97 %. Produkt byl ihned použit do dalšího reakčního kroku.

Charakterizace produktu: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,69 (1H, s), 5,00 (1H, m), 4,67 (2H, m), 4,47 (1H, m), 3,58 (2H, m), 3,36 (1H, m), 3,06 (1H, m), 2,90 – 2,82 (1H, m), 2,49 – 2,44 (1H, m), 2,31 – 2,27 (1H, m), 1,87 – 1,80 (1H, m), 1,18 (3H, t, $J = 7,01$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 199,0, 176,6, 94,3, 84,3, 77,9, 65,6, 63,9, 38,0, 36,6, 35,5, 15,1.

25

Příklad 4

30 Příprava (3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-4-(2,2-dibromvinyl)-5-(ethoxymethoxy)hexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-onu 12a



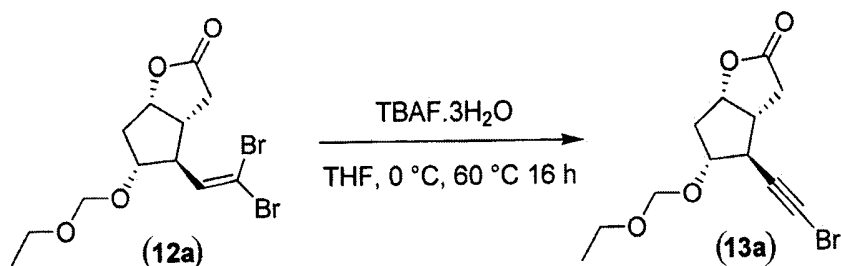
35 Do suché 100ml trojhrdlé baňky opatřené septem a teploměrem byl předložen CBr_4 , který byl následně rozpuštěn v DCM p.a. (12,5 ml). Vzduch v baňce byl nahrazen inertním plynem a roztok byl vychlazen externím chlazením na 0 °C. Následně byl přidáván trifenyfosfin (PPh_3 , 9,7 mmol) tak, aby teplota nepřestoupila 2 °C. Po přidání veškerého fosfinu se roztok nechal 5

minut míchat při dané teplotě a následně byl ochlazen na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pak byl do reakční směsi přidáván roztok aldehydu 11a (2,7 mmol) v DCM p.a. (12,5 ml) tak, aby teplota reakční směsi nepřesáhla $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po ukončení přidavku byla reakční směs míchána při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2 hodiny. Reakce pak byla ukončena po ohřátí reakční směsi na laboratorní teplotu přidavkem nasyceného roztoku NH_4Cl . Následně byly v dělicí nálevce odděleny vrstvy rozpouštědel. Vodná vrstva byla ještě 2x extrahována 50 ml DCM p.a. Separace byla následně provedena sloupcovou chromatografií na silikagelu ($\text{EtOAc} : n\text{-Hexan}$, 1:1). Izolován byl dibrom olefin 12a ve výtěžku 75 %.

Charakterizace produktu: nažloutlý olej. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,12 (t, 3H, $J = 7,13$ Hz, CH_3); 1,87 (ddd, 1H, $J = 2,2; 5,2; 14,7$ Hz, H-6), 2,35 (m, 2 H, H-2, H-6'), 2,67–2,76 (m, 2H, H-2', H-3), 2,86 (dd, 1H, H-4); 3,49 (m, 2 H, CH_2); 3,98 (kv, 1H, $J = 5,9$ Hz, H5); 4,59 (d, 2H, $J = 2,53$, $-\text{CH}_2-$); 4,93 (dt, 1H, $J = 2,4; 6,8$ Hz, H-7); 6,60 (d, 1H, $J = 9,12$ Hz, H-8) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 15,7 (C-prot); 35,0 (C-2); 38,3 (C-3); 42,5 (C-9); 55,8 (C-4); 63,3 (C-5); 81,3 (C-prot); 83,4 (C-8); 90,7 (C-7); 94,2 (C-prot); 139,8; 177,0 (C-1) ppm.

Příklad 5

Příprava (3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-4-(bromethynyl)-5-(ethoxymethoxy)hexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]-furan-2-onu 13a

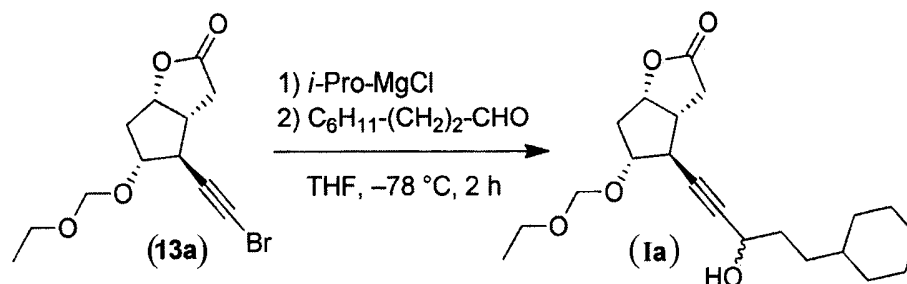


Do suché 250ml trojhrdlé baňky opatřené septem a teploměrem byl předložen výchozí dibromolefin 12a (15,5 mmol), který byl rozpuštěn v suchém tetrahydrofuranu (THF) (100 ml). Roztok byl vychlazen externím chlazením na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Poté byl přidáván roztok trihydrátu tetra-*n*-butylamonium fluoridu ($\text{TBAF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$) (46,5 mmol) v THF (75 ml) pomocí stříkačkové pumpy 1,5 ml/min tak, aby teplota byla v průběhu přidavku $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po přidání celého množství TBAF byla odstraněna vodní lázeň, směs byla míchána 30 minut. Následně byla směs zahřívána na olejové lázni při $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 16 hodin. Reakce byla ukončena odstavením chladicí lázně a přidavkem destilované vody (100 ml). Z reakční směsi byl odpařen THF. Následně byla provedena extrakce 4x 100 ml DCM. Organická fáze byla sušena bezvodým Na_2SO_4 . Izolace produktu provedena sloupcovou chromatografií na silikagelu ($\text{EtOAc} : n\text{-Hexan}$, 1:1). Získán byl olejovitý 1-bromalkyn 13a ve výtěžku 60 %.

Charakterizace produktu: bílá krystalická látka, t.t. $99,8$ až $101,4\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,19 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3); 2,20 (m, 2H, H-6, H-3), 2,52 (dd, 1H, $J = 3,1; 18,3$ Hz, H-2); 2,82 (m, 2H, H-2', H-6'); 3,06 (m, 1H, H4); 3,57 (m, 2 H, CH_2); 4,23 (m, 1H, H-5), 4,66 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 5,08 (dt, 1H, $J = 1,7; 7,6$ Hz, H-7) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 15,25 (C-prot); 35,5 (C-2); 37,9 (C-3); 43,0 (C-6); 44,4 (C-9); 45,1 (C-4); 64,0 (C-5); 79,3 (C-prot); 82,3 (C-8); 84,0 (C-7); 94,2 (C-prot); 176,6 (C-1) ppm.

Příklad 6

Příprava (3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-4-(5-cyklohexyl-3-hydroxypent-1-yn-1-yl)-5-(ethoxymethoxy)-hexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-onu 1a

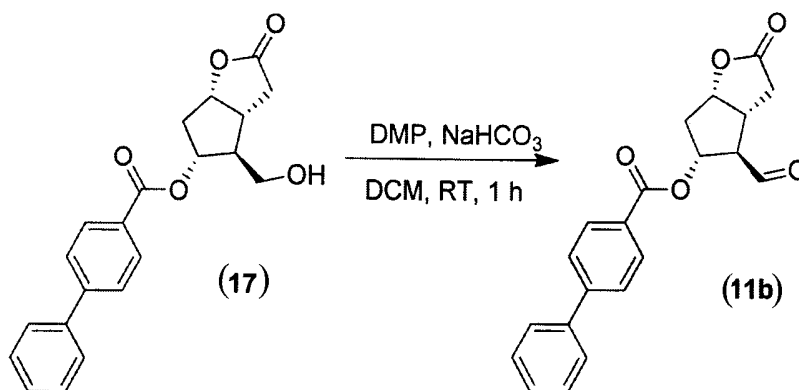


Do tříhrdlé 100ml baňky vybavené míchadlem a teploměrem byl předložen 1-bromalkyn 13a (2,50 mmol) a baňka byla sekurována argonem. Po rozpuštění v suchém THF (35 ml) byl roztok vychlazen na -78 °C a při této teplotě byl 10 minut míchán v argonové atmosféře. Následně byl pomocí stříkačkové pumpy přidán 2M roztok isopropylmagnezium chloridu (7,95 mmol), a to tak, aby teplota nepřestoupila -70 °C. Po 15 minutách od přidavku Grignardova činidla byl přidán pomocí stříkačkové pumpy roztok cyklohexylpropanalu (5,0 mmol) v suchém THF (15 ml). Směs byla míchána při uvedené teplotě 2 hodiny. Pak se nechala teplota reakční směsi samovolně vystoupit na -30 °C, kde byla udržována 30 minut. Poté byla reakční směs ochlazená na -50 °C a reakce byla ukončena přidávkem nasyceného roztoku NH₄Cl. Ze směsi byl oddestilován THF za sníženého tlaku a byla provedena extrakce ethyl-acetátem (3x 50 ml). Spojené organické extrakty pak byly sušeny bezvodým síranem sodným. Produkt 1a byl izolován kolonovou chromatografií ve výtěžku 30 %.

Charakterizace produktu: nažloutlá olejovitá látka. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,84 (m, 2 H, H-CH₂); 1,12 (m, 4H, 3 x CH₂); 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃); 1,24 (m, 2H, CH₂); 1,56 (m, 2H, CH₂); 1,66 (m, 6H, CH, CH₂); 2,1 (m, 2H, H₆, H_{2'}); 2,65 (dd, 1H, J = 3,0; 18,3 Hz, H-2); 2,83 (m, 2H, H-6', -OH); 2,93–2,99 (m, 1H, H-3); 3,57 (m, 2 H, CH₂); 4,19 (t, 1H, J = 7,0 Hz, H-4); 4,24 (m, 1H, H-5); 4,66 (s, 2H, -CH₂-), 4,98 (dt, 1H, J = 2,62; 7,8 Hz, H-7) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 15,25 (C-prot); 33,3 (C-CH₂); 33,2 (C-CH₂); 35,3 (C-CH₂); 35,2 (C-CH₂); 35,5 (C-2); 37,3 (C-CH₂); 40,5 (C-6); 44,4 (C-CH₂); 44,5 (C-3); 46,0 (C-4); 62,7 (C-CH), 62,7 (C-CH); 79,3 (C-prot); 79,43 (C-5); 83,9 (C-8); 84,1 (C-7), 83,7 (C-9); 94,2 (C-prot); 176,7 (C-1) ppm.

Příklad 7

Příprava (3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-4-formyl-2-oxohexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-5-yl[1,1'-bi-fenyl]-4-karboxylátu 11b

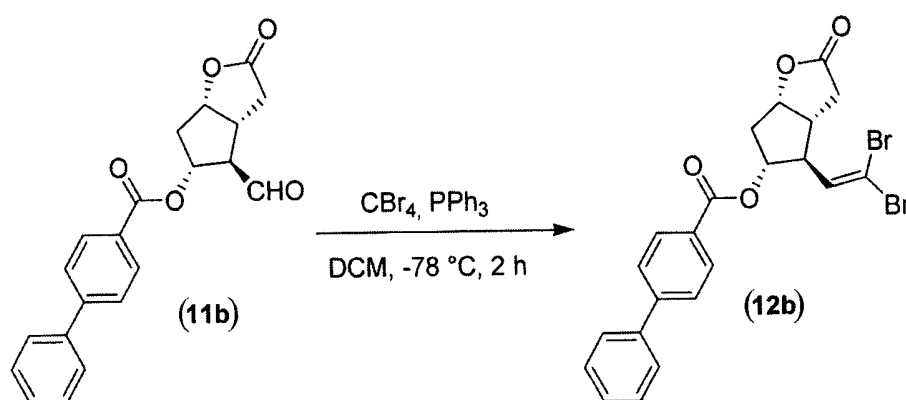


Do 250ml trojhrdlé baňky opatřené teploměrem byl předložen komerčně dostupný Corey alkohol 17 (0,029 mol), který byl rozpuštěn v DCM (100 ml). Roztok byl ochlazen na 0 °C a v jedné dávce byl přidán nejmenno rozetřený NaHCO₃ (0,143 mol) a poté po malých dávkách Dess-Martin perjodnan (0,044 mol). Chladicí lázeň byla odstraněna a heterogenní směs byla míchána

při laboratorní teplotě přes noc. Druhý den byl do reakční směsi pomalu přidán 10% roztok $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 ml). Po 20 minutách intenzivního míchání byla organická vrstva oddělena. Následně byla organická vrstva extrahována 10% roztokem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3x 50 ml) a poté destilovanou vodou (2x 50ml). Spojené vodné extrakty byly extrahovány DCM (1x 50 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny Na_2SO_3 a odpařeny na vakuové rotační odparce (teplota lázně 40 °C), kdy byl získán produkt 11b ve formě bílé krystalické látky ve výtěžku 95 %. Produkt je vhodné z důvodu nestability použít ihned do dalších reakčních stupňů bez další charakterizace.

Příklad 8

Syntéza (3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-4-(2,2-dibromvinyl)-2-oxohexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-5-yl-[1,1'-bifenyl]-4-karboxylátu 12b

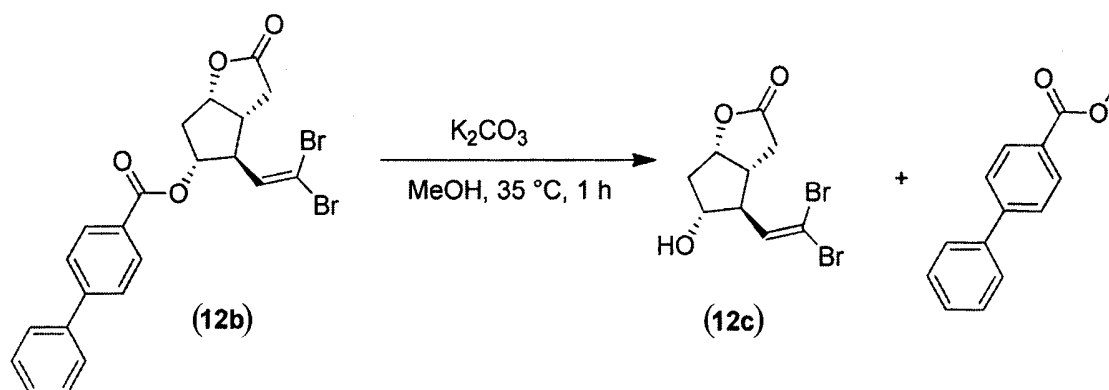


Do suché 100ml trojhrdlé baňky opatřené septem a teploměrem byl předložen CBr_4 (4,87 mmol), který byl následně rozpuštěn v DCM p. a. (12,5 ml). Vzduch v baňce byl nahrazen inertním plynem a roztok byl vychlazen externím chlazením na 0 °C. Následně byl přidáván trifenylfosfin (PPh_3 , 9,75 mmol), tak aby teplota nepřestoupila 2 °C. Po přidání veškerého fosfinu se roztok nechal 5 minut míchat při dané teplotě a následně ochlazen na -78 °C. Pak byl do reakční směsi přidáván roztok aldehydu 11b (2,7 mmol) v DCM p.a. (12,5 ml), tak aby teplota reakční směsi nepřestoupila -70 °C. Po ukončení přidavku byla reakční směs míchána při -78 °C 2 hodiny. Reakce pak byla ukončena postupným ohřátím reakční směsi na laboratorní teplotu a přidavkem nasyceného roztoku NH_4Cl . Následně byly v dělicí nálevce odděleny vrstvy rozpouštědel. Vodná vrstva byla ještě 2x extrahována 50 ml DCM p.a. Separace byla následně prováděna sloupcovou chromatografií na silikagelu (EtOAc : *n*-Hexan, 1:1). Izolován byl dibromolefin 12b ve výtěžku 80 %.

Charakterizace produktu: bílá krystalická látka, t.t. 151,9 až 153,1 °C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,11–2,15 (m, 1H, H-6); 2,46–2,50 (m, 1H, H-2); 2,62 (dt, 1H, J = 6,4; 15,4 Hz, H-6'), 2,92–3,03 (m, 3H, H-2', H-3, H-4), 5,08 (dt, 1H, J = 1,6; 6,3 Hz, H-7), 5,25–5,29 (m, 1H, H-5), 6,72 (d, 1H, J = 9,5 Hz, H-8), 7,40–7,45 (m, 1H, H-18), 7,48–7,52 (m, 2H, H-17), 7,74–7,76 (m, 2H, H-16), 7,80–7,83 (m, 2H, H-13), 8,00–8,02 (m, 2H, H-12) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 35,2 (C-2); 37,9 (C-6), 43,1 (C-3), 55,6 (C-4), 79,0 (C-5), 83,7 (C-7), 91,5 (C-9), 127,4 (C-13), 127,5 (C-16), 128,5 (C-11), 129,0 (C-18), 129,6 (C-17), 130,5 (C-12), 138,7 (C-8), 139,2 (C-15), 145,4 (C-14), 165,3 (C-10), 176,9 (C-1) ppm.

Příklad 9

Syntéza (3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-4-(2,2-dibromvinyl)-5-hydroxyhexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-onu 12c

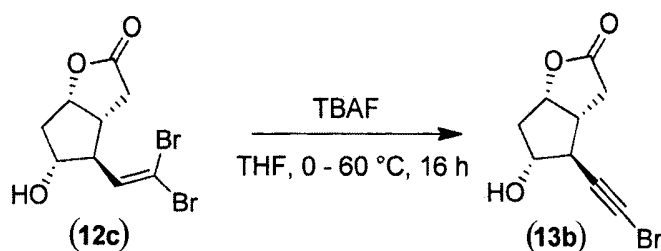


Do 100ml tříhrdlé baňky byl předložen chráněný dibromolefin 12b (2,17 mmol) jemně rozetřený K₂CO₃ (1,51 mmol) a vše bylo suspendováno v methanolu p.a. (33 ml) (částečně za pomoci ultrazvukové lázně). Reakční směs byla míchána při 35 °C do vymizení výchozí látky (cca 60 min, kontrola TLC EtOAc : *n*-hexan 1:1, produkt R_f: 0,16, vých. látka R_f: 0,51, PBP ester R_f: 0,71). Následně byl čirý roztok ochlazen a pomocí RVO byl odpařen na cca 1/3 objemu, následným ochlazením v ledové lázni se v roztoku vytvořily krystaly esteru PBP. Následně byl odfiltrován vyloučený podíl PBP esteru. Filtrát byl pak odpařen s navázkou silikagelu. Byla provedena sloupcová chromatografie na silikagelu (EtOAc : *n*-Hexan, 2 : 1). Po odpaření vhodných frakcí byl získán dibromolefin 12c ve výtěžku 72 %. Též byl izolován vznikající ester s výtěžkem 94 %.

Charakterizace produktu: bílá krystalická látka, t.t. 106,2 až 108,8 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,75 (ddd, 1H, J = 2,83; 6,53; 14,5 Hz, H-6); 2,27 (m, 2 H, H-2, H-6'), 2,51 (m, 1H, H3); 2,68 (m, 1H, H4); 2,83 (dd, 1H, H-2'); 3,90–3,97 (m, 1H, H5); 4,88 (dt, 1H, H7); 5,14 (d, 1H, J = 5,0 Hz, OH), 6,52 (d, 1H, J = 6,5 Hz, H8) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 35,0 (C-6); 40,6 (C-2); 42,6 (C-4); 57,8 (C-3); 75,7 (C-5); 83,3 (C-8); 90,3 (C-7); 140,4 (C-9); 177,1 (C-1).

20 Příklad 10

Syntéza (3*aR*,4*S*,5*R*,6*aS*)-4-(bromethynyl)-5-hydroxyhexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-onu 13b



Do 100ml trojhrdlé baňky opatřené teploměrem a magnetickým míchadlem byl předložen dibromolefin 12c (1,76 mmol). Baňka byla sekurována argonem a následně byla výchozí látka rozpuštěna v suchém THF (50 ml). Směs byla následně externím chlazením vychlazená na 0 °C a následně byl během 10 minut přidán 1M roztok terc-butylamonium fluoridu v THF. Reakční směs byla následně míchána 2 h při laboratorní teplotě. Pak byla baňka opatřena zpětným chladičem a zahřívána na 45 °C po dobu 16 hodin. V průběhu reakce došlo k silnému zabarvení reakční směsi. Následně byla reakční směs ochlazená a reakce byla ukončena přidávkou vody (75 ml). THF byl pak částečně oddestilován za sníženého tlaku a reakční směs byla extrahována DCM (4x 50 ml). 1-Bromalkyn 13b byl izolován sloupcovou chromatografií ve výtěžku 58 %.

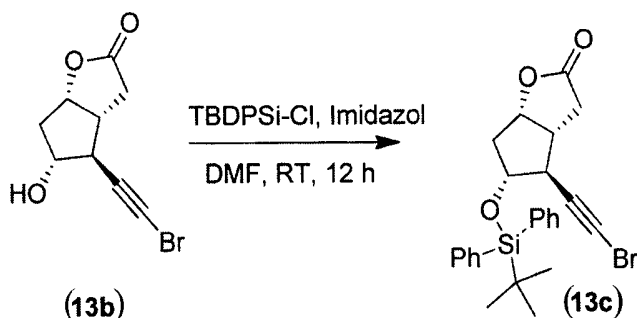
Charakterizace produktu: bílá krystalická látka, t.t. 109,3 až 110,7 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,78–1,82 (m, 1H, H-6); 2,21 (ddd, 1H, J = 5,3; 6,7; 12,3 Hz, H-6'); 2,4 (dd, 1H, J

= 2,4; 17,7 Hz, H-2); 2,67 (t, 1H, J = 4,9 Hz, H-4); 2,82 (dd, 1H, J = 10,7; 17,7 Hz, H-2'); 2,87–2,94 (m, 1H, H-3); 4,07 (kv, 1H, J = 4,6 Hz, H-5); 4,98 (dt, 1H, J = 2,2; 7,0 Hz, H-7); 5,29 (d, 1H, J = 4,1 Hz, OH) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 35,3 (C-2); 40,4 (C-6); 43,8 (C-9); 43,9 (C-3); 46,0 (C-4); 76,8 (C-5); 81,1 (C-8); 83,4 (C-7); 177,1 (C-1) ppm.

5

Příklad 11

10 Příprava (3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-4-(bromethynyl)-5-((*tert*-butyldifenylsilyl)oxy)hexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-onu 13c – ochrana hydroxylové funkční skupiny 1-bromalkynu 13b

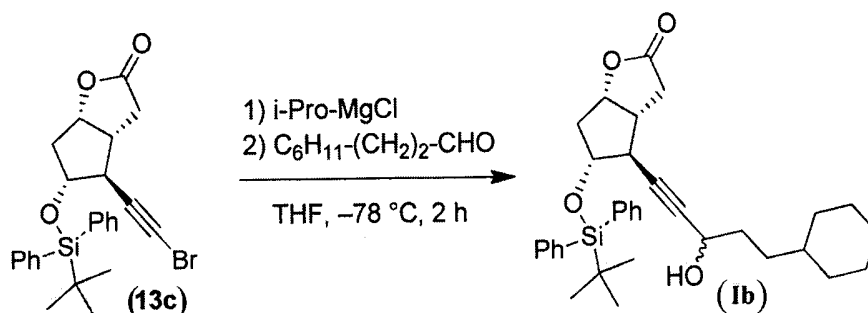


15 Do tříhrdlé 250ml baňky vybavené míchadlem a teploměrem byl předložen 1-bromalkyn 13b (1,89 g, 7,71 mmol, 1 eq). Baňka byla sekurována s použitím argonu. Výchozí látka byla rozpuštěna v suchém DMF (50 ml) a roztok byl ochlazen externím chlazením na 0 °C. Následně byl do reakční směsi přidán v jedné dávce imidazol (0,58 g, 8,48 mmol, 1,1 eq) a *tert*-butyldimethylsilyl chlorid (1,39 g, 9,25 mmol, 1,2 eq). Chladicí lázeň byla odstraněna a směs byla samovolně během 30 minut ohřátá na laboratorní teplotu. Po této době byla reakční směs zahřívána na olejové lázni (60 °C) po dobu 23 hodin. Přívod argonu byl nahrazen chlorkalciovým uzávěrem. Reakce byla ukončena přidavkem vody (50 ml). Reakční směs byla extrahována ethyl-acetátem (4 x 50 ml) a následně 5% vodným roztokem kyseliny citronové (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty pak byly sušeny bezvodým síranem sodným. Produkt 13c byl izolován sloupcovou chromatografií ve výtěžku 60 %.

25 Charakterizace produktu: bílá krystalická látka, t.t. 109,3 až 110,7 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,06 (s, 9H, (CH₃)₃); 2,09 (m, 2H, H₆); 2,64 (dd, 1H, J = 3,0; 18,5 Hz, H-2); 2,77 (t, 1H, J = 4,21 Hz, H-4); 2,85 (dd, 1H, J = 10,45; 18,2 Hz, H-2'); 2,93–2,99 (m, 1H, H-3); 4,26 (q, 1H, J = 4,21 Hz, H-5); 4,97 (dt, 1H, J = 3,26; 6,84 Hz, H-7); 7,38–7,47 (m, 6H, H-Ar); 7,65–7,69 (m, 4H, H-Ar) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 19,1 (C-prot); 26,9 (C-prot); 35,6 (C-2); 40,7 (C-6); 43,0 (C-9); 44,3 (C-3); 47,1 (C-4); 79,2 (C-5); 79,4 (C-8); 83,9 (C-7); 127,9 (C-Ar); 128,0 (C-Ar); 130,1 (C-Ar); 130,2 (C-Ar); 133,1 (C-Ar); 133,2 (C-Ar); 136,0 (C-Ar); 136,1 (C-Ar); 176,6 (C-1) ppm.

35 Příklad 12

Syntéza (3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-5-((*tert*-butyldifenylsilyl)oxy)-4-(5-cyklohexyl-3-hydroxypent-1-yn-1-yl)hexahydro-2*H*-cyklopenta[*b*]furan-2-onu 1b

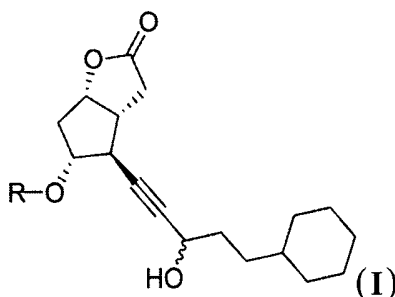


Do tříhrdlé 100ml baňky vybavené míchadlem a teploměrem byla předložena sloučenina **13c** (2,50 mmol) a baňka byla sekurována argonem. Po rozpuštění v suchém THF (35 ml) byl roztok vychlazen na -78°C a při této teplotě byl 10 minut míchán v argonové atmosféře. Následně byl pomocí stříkačkové pumpy přidán 2M roztok isopropylmagnezium chloridu (7,95 mmol), a to tak aby teplota nepřestoupila -70°C . Po 15 minutách od přidavku Grignardova činidla byl přidán pomocí stříkačkové pumpy roztok cyklohexylpropanalu (5,0 mmol) v suchém THF (15 ml). Směs byla míchána při uvedené teplotě 2 hodiny. Pak se nechala teplota reakční směsi samovolně vystoupat na -30°C , kde byla udržována 30 minut. Poté byla reakční směs ochlazená na -50°C a reakce byla ukončena přidavkem nasyceného roztoku NH_4Cl . Ze směsi byl oddestilován THF za sníženého tlaku a byla provedena extrakce ethyl-acetátem (3x 50 ml). Spojené organické extrakty pak byly sušeny bezvodým síranem sodným. Produkt byl izolován sloupcovou chromatografií ve výtěžku 35 %.

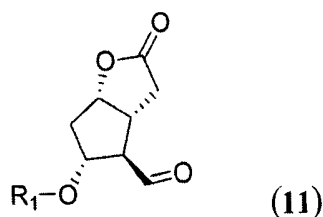
Charakterizace produktu: nažloutlá olejovitá látka. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,84 (m, 2 H, H- CH_2); 1,06 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$); 1,12 (m, 4H, 3 x CH_2); 1,18 (m, 2H, CH_2); 1,56 (m, 2H, CH_2); 1,66 (m, 6H, CH, CH_2); 2,1 (m, 2H, H6, H2'); 2,65 (dd, 1H, $J = 3,0$; 18,3 Hz, H-2); 2,83 (m, 2H, H-6', -OH); 2,93–2,99 (m, 1H, H-3); 4,19 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-4); 4,24 (m, 1H, H-5); 4,98 (dt, 1H, $J = 2,62$; 7,8 Hz, H-7); 7,38–7,47 (m, 6H, H-Ar); 7,65–7,69 (m, 4H, H-Ar) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ : 19,0 (C-prot); 26,3 (C-prot); 26,6 (C-prot); 26,7 (C-prot); 32,7 (C-prot); 33,3 (C- CH_2); 33,2 (C- CH_2); 35,3 (C- CH_2); 35,2 (C- CH_2); 35,5 (C-2); 37,3 (C- CH_2); 40,5 (C-6); 44,4 (C- CH_2); 44,5 (C-3); 46,0 (C-4); 62,7 (C-CH), 62,7 (C-CH); 79,43 (C-5); 83,9 (C-8); 84,1 (C-7); 83,7 (C-9); 127,7 (C-Ar); 129,9 (C-Ar); 130,0 (C-Ar); 133,0 (C-Ar); 133,1 (C-Ar); 133,2 (C-Ar); 135,9 (C-Ar); 136,0 (C-Ar); 176,7 (C-1) ppm.

PATENTOVÉ NÁROKY

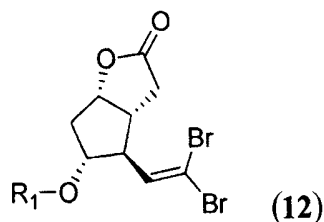
1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I,



kde R je ethoxymethylová skupina nebo terc-butyl-difenylsilyl skupina, **v y z n a ě n ý t í m**, že v prvním kroku se aldehyd 11



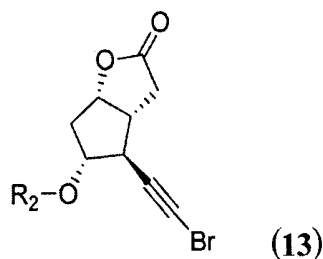
podrobí reakci s tetrabrommethanem v přítomnosti trifenyfosfinu za vzniku dibromolefinu 12,



5

přičemž R_1 je ethoxymethylová skupina nebo bifenylylkarbonylová skupina, dibromolefin 12 se poté podrobí dehydrohalogenaci, které v případě, že R_1 je bifenylylkarbonylová skupina, předchází krok bazické transesterifikace, za vzniku příslušného 1-bromalkynu 13,

10



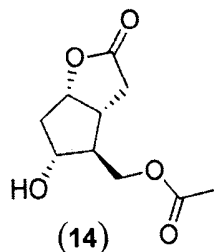
kde R_2 je ethoxymethylová skupina nebo vodík,

a nakonec se 1-bromalkyn 13 podrobí reakci s 3-cyklohexylpropanalem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, přičemž v případě, že R_2 substituent 1-bromalkynu 13 je vodík, předchází tomuto kroku ještě reakce s terc-butyldifenylsilylchloridem v přítomnosti imidazolu.

15

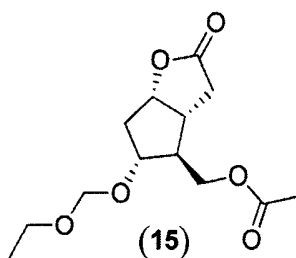
2. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde R je ethoxymethylová skupina, **v y z n a ě n ý t í m**, že výchozí aldehyd 11, kde R_1 je ethoxymethylová skupina, se připraví reakcí gama-laktonu-A(-) 14

20



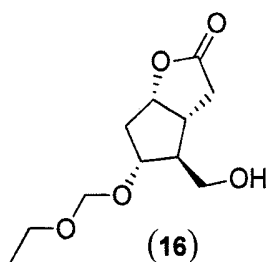
s chlormethylethyletherem v přítomnosti diisopropylethylaminu v dichlormethanu za vzniku chráněného laktonu 15,

25



který se následně deacetyluje v bezvodém methanolu za přítomnosti bezvodého uhličitanu draselného za získání alkoholu 16,

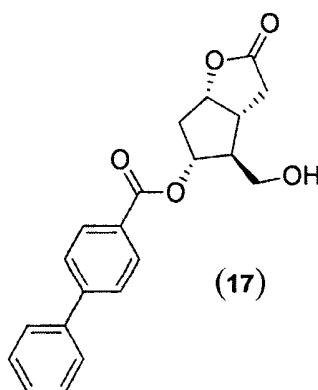
5



a získaný alkohol 16 se oxiduje Dess–Martin perjodnanem v dichlormethanu na odpovídající (3aR,4S,5R,6aS)–5–(ethoxymethoxy)–2–oxohexahydro–2H–cyklopenta[b]furan–4–karbaldehyd.

10

3. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde R je terc–butyldifenylsilyl skupina, **v y z n a ě n ý t ě m**, že výchozí aldehyd 11, kde R₁ je bifenylylkarbonylová skupina, se připraví reakcí Corey alkoholu 17



15

s Dess–Martin perjodnanem v dichlormethanu.

4. Použití způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle kteréhokoliv z předchozích nároků pro přípravu alfaprostolu.

20

25

Konec dokumentu
