

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2010-198**
(22) Přihlášeno: **16.03.2010**
(40) Zveřejněno: **29.09.2011**
(Věstník č. 39/2011)
(47) Uděleno: **29.02.2012**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **11.04.2012**
(Věstník č. 15/2012)

(11) Číslo dokumentu:

303 113

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 2005/097733 A1; US 2004/0242889 A1; US 5 874 629 B; EP 1 849 792 A1.

IP.COM JOURNAL; 2010-01-27; Preparation of tert-butyl (R)-4-(3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyrazin-7(8H)-yl)-1-(2,4,5-trifluorophenyl)-4-oxobutan-2-ylcarbamate.

(73) Majitel patentu:

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

(72) Původce:

Richter Jindřich, Pardubice, CZ
Jirman Josef, Praha 10, CZ

(74) Zástupce:

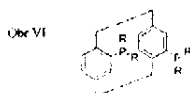
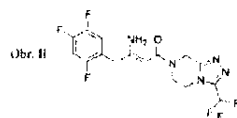
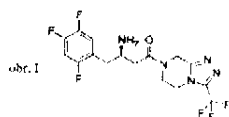
Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a
advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská
37, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy sitagliptinu

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu přípravy sitagliptinu vzorce I, zahrnující hydrogenaci enaminoamidového prekursoru vzorce II, přičemž hydrogenace se provádí v suspenzi nebo v roztoku za katalýzy komplexní sloučeninou tvořenou Ru a (R) nebo (S)-pseudo-o-bisfosfino-[2,2]-paracyklofanovým ligandem obecného vzorce VI, kde R jsou stejné nebo různé substituenty ze skupiny C1-4 alkyl, C3-8 cykloalkyl nebo Ar, a Ar je nesubstituovaný nebo substituovaný aryl a případně další složkou nebo složkami potřebnými pro tvorbu komplexní sloučeniny.



CZ 303113 B6

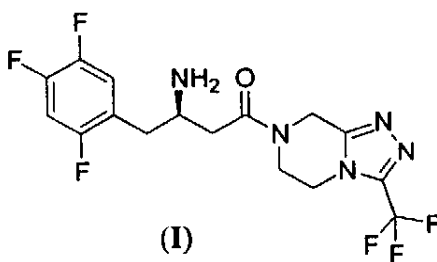
Způsob přípravy sitagliptinu

Oblast techniky

Předložený vynález se týká efektivního způsobu přípravy sitagliptinu. Způsob zahrnuje enantio-selektivní hydrogenaci prochirálního derivátu beta-aminoakrylové kyseliny katalyzovanou komplexem Ru s paracyklofanbisfosfinovým ligandem.

Dosavadní stav techniky

Sitagliptin je (R)-7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butyl)-3-(trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin reprezentovaný vzorcem I.

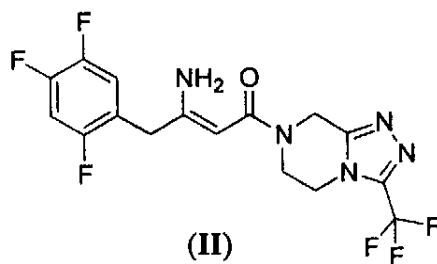


Sitagliptin je orální inhibitor enzymu dipeptidilpeptidázy-4 (DPP-IV), který usnadňuje regulaci metabolismu cukrů u pacientů s diabetem druhého typu. Sitagliptin lze použít jako monoterapii, nebo v kombinaci s metforminem, nebo s PPAR γ agonisty (například thiazolidindiony).

Patent US 6 699 871 popisuje třídu beta-amino-tetrahydrotriazolo[4,3-a]pyrazinů, které mají schopnost inhibovat DPP-IV a tedy jsou použitelné pro léčbu diabetu druhého typu.

Sitagliptin reprezentovaný vzorcem I je připravován asymetrickou redukcí enamino-amidového prekursoru reprezentovaného vzorcem II. Vysokého enantiomerního přebytku a zároveň vysokého výtěžku asymetrické redukce C=C dvojné vazby enamino-amidu reprezentovaného vzorcem II bylo dosud dosaženo pouze pomocí komplexních katalyzátorů Ru s ligandy BINAP (2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl) a SEGPHOS (5,5'-bis(difenylfosfino)-4,4'-bis-1,3-benzodioxol) (J. Am. Chem. Soc. 2009 (131), 11316 až 11317), nebo Rh s ferocenylbisfosfinovými ligandy typu Josiphos.

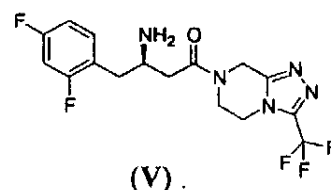
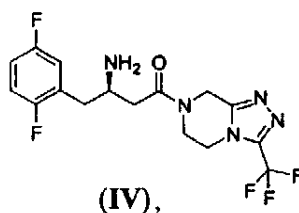
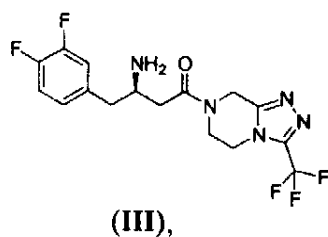
Mezinárodní přihláška WO 2004/085 378 popisuje proces přípravy stagliptinu asymetrickou hydrogenací enamino-amidového penultimatu vzorce II za použití komplexu Rh s chirálním ferocenylbisfosfinovým ligandem.



Mezinárodní přihláška WO 2006/081 151 rozšiřuje výše uvedený způsob asymetrické hydrogenace použitím komplexních sloučenin tranzitních kovů s ferocenybisdosfinovými ligandy v přítomnosti amonné soli.

- 5 Mezinárodní přihláška WO 2005/097 733 popisuje hydrogenaci za použití komplexních katalyzátorů Rh s mono- a bisdosfinovými ligandy.

Při ověřování známých postupů se ukázalo, že při hydrogenacích na dosud k tomuto účelu používaných katalyzátorech vždy dochází v nezanedbatelném měřítku k odredukování jednoho z atomů fluoru z aromatického jádra za vzniku alespoň jednoho ze tří izomerů desfluorositagliptinu reprezentovaných vzorci III, IV a V

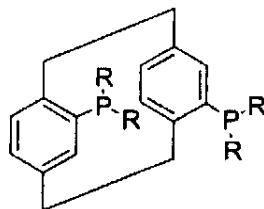


- 15 Dále bylo zjištěno, že nečistoty III, IV a V je ze sitagliptinu prakticky nemožné efektivně odstranit běžnými čisticími operacemi, jakými jsou krystalizace nebo preparativní chromatografie, tak aby produkt měl kvalitu požadovanou pro účinné léčivé látky (API). Jak ukazují srovnávací příklady, v produktu vyrobeném podle dosavadního stavu techniky je nutno počítat s obsahem alespoň jedné z nečistot III, IV a V v množství přesahujícím limit pro jednotlivou identifikovanou
- 20 nečistotu povolený pro API směrnicemi ICH (mezinárodní konference pro harmonizaci). Obr. 1 ukazuje obtížnost chromatografické separace desfluorositagliptinů za podmínek optimalizované analytické separace. Bylo zjištěno, že za vyšších zatížení kolony, modelujících preparativní separaci, desfluorositagliptiny III, IV a V koelují s hlavním píkem sitagliptinu.

25

Podstata vynálezu

- Tato patentová přihláška uvádí efektivní proces přípravy sitagliptinu vzorce I hydrogenací enamin-amidového derivátu vzorce II s využitím komplexu, vzniklého reakcí Ru prekursoru
- 30 s chirálním ligandem (R) nebo (S)-pseudo-*o*-bisdosfino-[2,2]-paracyklofanem obecného vzorce IV,



(VI)

- 35 kde R jsou stejné nebo různé substituenty ze skupiny C1–4 alkyl, C3–8 cykloalkyl nebo Ar,

přičemž Ar je nesubstituovaný nebo substituovaný aryl, kterým může být například fenyl, 4-methylfenyl, 3,5-dimethylfenyl, 4-methoxyfenyl, 4-fluorfenyl, nebo 3,5-bis(trifluormethyl)-fenyl

40

jakožto katalyzátoru.

Hydrogenace tímto způsobem se překvapivě ukázala jako vysoce enantioselektivní i chemo-selektivní a nečekaně výhodně řeší problém vzniku nesnadno odstranitelných nečistot. Uvedený proces je výhodné provádět v přítomnosti amonné soli v reakční směsi.

5

Výhoda popisovaného procesu hydrogenace enamino-amidového derivátu vzorce II na beta-aminokyselinu vzorce I za použití komplexu, vzniklého reakcí Ru prekursoru s chirálním ligandem (R) nebo (S)-pseudo-*o*-bisfosfino-[2,2]-paracyklofanem obecného vzorce VI, spočívá ve vysoké enantioselektivitě (ee větší než 96 %), dosahované současně s nečekaně dobrou chemo-selektivitou, takže proces podle vynálezu úspěšně řeší problém nežádoucího odredukování jednoho z atomů fluoru z aromatického jádra sloučeniny II za vzniku neodstranitelných nečistot III, IV a V. V produktu podle vynálezu se tyto nečistoty nevyskytují v detekovatelném množství.

10

Nezanedbatelnou výhodou uvedeného procesu v porovnání se známými procesy je také vysoká stabilita používaného komplexního katalyzátoru i jednotlivých složek, z nichž lze požadovaný komplexní katalyzátor připravit.

15

Vynález se dále týká produktu připravitelného výše naznačeným postupem, který se vyznačuje enantiomerním přebytkem vyšším než 96 % a obsahem desfluorositagliptinů III, IV a V nižším než 0,05 % (jde o HPLC area %; area % je poměr integrované odezvy píku k integrované odezvě všech píků zaznamenaných v chromatogramu, HPLC znamená vysokoúčinnou kapalinovou chromatografii).

20

25 Podrobný popis vynálezu

Prezentovaný vynález uvádí vysoce efektivní proces přípravy sitagliptinu vzorce I. Proces je založen na hydrogenaci prochirálního enamín-amidu vzorce II v suspenzi nebo roztoku za přítomnosti komplexu, vzniklého reakcí Ru prekursoru s chirálním ligandem (R) nebo (S)-pseudo-*o*-bisfosfino-[2,2]-paracyklofanem obecného vzorce VI, přičemž komplexní katalyzátor může být

30

a) generován in-situ současným nebo postupným přidáváním Ru prekursoru a chirálního (R) nebo (S)-pseudo-*o*-bisfosfino-[2,2]-paracyklofanu obecného vzorce VI do reakční směsi, nebo

35

b) připraven zvlášť a (izolovaný nebo bez izolace) následně přidán do reakční směsi.

40

Některé ligandy obecného vzorce VI jsou komerčně dostupné a známé pod názvy jako například PhanePhos (4,12-bis(difenylfosfino)-[2,2]-paracyclofan) nebo Xylyl-PhanePhos (4,12-bis(di-(3,5-xylyl)fosfino)-[2,2]-paracyclofan).

45

Enantioselektivita hydrogenace je dána použitým enantiomerem ligandu obecného vzorce VI, jehož konfigurace určuje konfiguraci nově vytvářeného chirálního centra ve sloučenině vzorce I.

50

Asymetrická hydrogenace se provádí v rozpouštědle schopném uvést za podmínek hydrogenace alespoň malou část nasazeného katalyzátoru a substrátu do roztoku. Jako rozpouštědlo mohou být použity zejména:

55

za podmínek hydrogenace kapalné nerozvětvené nebo rozvětvené alifatické, alicyklické nebo aromatické uhlovodíky, například petrolether, hexan, heptan, cyklohexan, methylcyklohexan, benzen, toluen, xylén, ethylbenzen, kumen, étery, například diethylether, methyl-terc-butylether, diisopropylether, dimethoxyethan, tetrahydrofuran, anisol nebo dioxan, nerozvětvené nebo rozvětvené alifatické alkoholy, alicyklické alkoholy, nebo arylalkylalkoholy jako například methanol, ethanol, propanol, butanol, amylalkohol, cyklohexanol nebo benzylalkohol, estery karboxylových kyselin s nerozvětvenými nebo rozvětvenými alifatickými alkoholy, například methyl-

60

acetát, ethylacetát, isopropylacetát nebo butylacetát, halogenderiváty jako dichlormethan, dichlorethan, chlorbenzen nebo freony, nižší karboxylové kyseliny jako kyselina octová nebo propionová, jejich amidy jako formamid, N-methylformamid, N,N-dimethylacetamid nebo N-methylpyrrolidon, nitrily jako acetonitril nebo látky nesoucí kombinaci funkčních skupin jako

5 trifluorethanol, hexafluor-2-propanol, methoxyethanol. Rozpouštědlo může být tvořeno jednou látkou nebo směsí látek. Výhodným rozpouštědlem jsou C1-C6 alkoholy, zvláště výhodným rozpouštědlem je 2,2,2-trifluorethanol.

Asymetrická redukce probíhá s výhodou v přítomnosti amonné soli, například chloridu amonného, fosforečnanu amonného, mravenčanu amonného, octanu amonného, šťavelanu amonného, uhličitanu amonného, amonné soli kyseliny salicylové, citronové nebo kafrové. Množství použité amonné soli je v rozmezí 3 až 1000 % mol. vzhledem k prochirálnímu enaminu vzorce II.

Reakční teplota vhodná pro uvedený proces hydrogenace se pohybuje v rozmezí 10 až 90 °C. Zvláště výhodné je pak rozmezí teplot 40 až 70 °C.

Proces probíhá v atmosféře obsahující vodík, zvláště výhodně pak při tlaku vodíku 1 až 4 MPa.

Ru prekurzorem použitým pro uvedený proces může být například dimer $[Ru^{II}(p\text{-cymen})Cl_2]_2$, bis(2-methylallyl)(1,5-cyklooktadien)ruthenium^{II}, dichloro(1,5-cyklooktadien)ruthenium^{II}, dichloro(mesitylen)ruthenium^{II} dimer, bis(η^5 -2,4-dimethylpentadienyl)ruthenium^{II}, bis(cyklopentadienyl)ruthenium^{II}, bis(ethylcyklopentadienyl)ruthenium^{II}, bis(pentamethylcyklopentadienyl)ruthenium^{II} nebo chloro(pentamethylcyklopentadienyl)(cyklooktadien)ruthenium^{II}.

Prezentovaný vynález je doložen následujícími příklady. Uvedené příklady provedení jsou pouze ilustrativní a nijak nelimitují podmínky provedení.

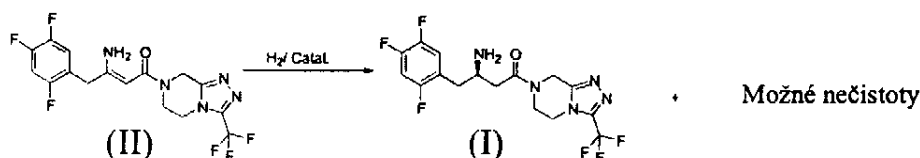
Přehled obrázků na výkrese

Obr1: HPLC záznam sitagliptinu ukazující velmi blízké retenční časy zásadních nečistot des-fluorositagliptinu vzorce III, IV a V ($RTT = 0,92; 0,94$ a $0,98$) za podmínek analytické vysokotlaké kapalinové chromatografie.

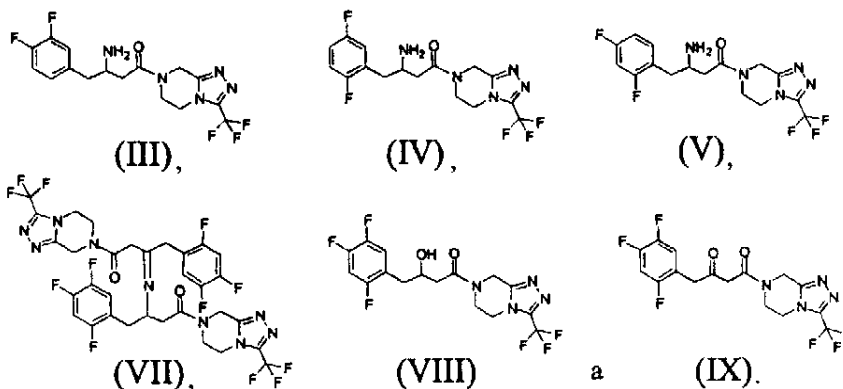
Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Obecný způsob asymetrické hydrogenace β -enamino-amidu vzorce II na sitagliptinu vzorce I (společný pro následující příklady provedení vynálezu i srovnávací příklady podle dosavadního stavu techniky)

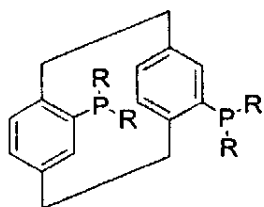


Možné nečistoty:

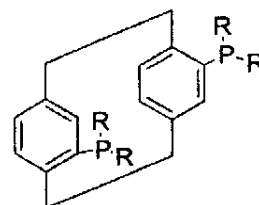
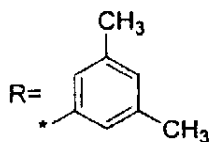


Ve 25ml reakční nádobě byl suspendován chirální bisfosfinový ligand (24 μmol) v 10 ml suchého TFE (2,2,2-trifluorethanolu). Do míchané suspenze byl při laboratorní teplotě během 10 minut přikapán roztok Ru nebo Rh prekursoru ve 3 ml suchého TFE. Směs byla míchána další 1,5 h za vzniku čirého roztoku. Do reakční směsi byl přidán enamin-amid vzorce II (1,3 g; 3,2 mmol) a salicylát amonný (1,9 g; 5,8 mmol). Reakční směs byla umístěna do autoklávu a hydrogenována při 50 °C a tlaku 3 MPa (30 bar) po dobu 24 h. Ochlazená reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku. Záhustek byl rozpuštěn v toluenu (13 ml) a extrahován 0,5M vodným roztokem kyseliny fosforečné (3x 6 ml). Oddělená vodná vrstva byla alkalizována 4M vodným roztokem NaOH na pH 12 a extrahována dichlormethanem (2x 5 ml). Po odpaření dichlormethanového roztoku byl získán surový produkt v podobě tuhé pěny. Chemická čistota získaného produktu byla kontrolována pomocí HPLC. Optická čistota pomocí HPLC a kapilární elektroforézy (CE).

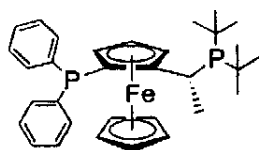
Jako chirální bisfosfinový ligand byly použity následující sloučeniny:



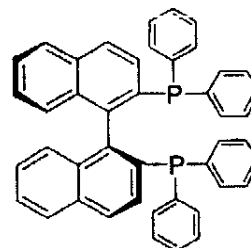
“Ligand A” ((R)-Xylyl-PhanePhos)



“Ligand B” ((S)-Xylyl-PhanePhos)



“Ligand C” ((R,S)-t-Bu-Josiphos)



“Ligand D” ((R)-BINAP)

Příklad 2 (Ligand A)

Podle výše popsaného obecného postupu byl připraven komplexní katalyzátor reakcí ligandu A s $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{p-cymen})\text{Cl}_2]_2$. Pomocí takto získaného katalyzátoru byl hydrogenací získán surový produkt: (R)-sitagliptin v optické čistotě 97,4 % ee a výtěžku 85 %. Obsah sitagliptinu 99,1 %.

Obsah 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4-trifluorfenyl)-butyl)-3-(trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazinu (nečistoty V) byl < 0,05 %. Desfluorsitagliptiny 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(3,4-trifluorfenyl)-butyl)-3-(trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin vzorce III a 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,5-trifluorfenyl)-butyl)-3-(trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin vzorce IV nebyly detekovány.

Příklad 3 (Ligand B)

Podle výše popsaného obecného postupu byl připraven komplexní katalyzátor reakcí ligandu B s $[Ru^{II}(p\text{-cymen})Cl_2]_2$. Pomocí takto získaného katalyzátoru byl hydrogenací získán surový produkt: (S)-sitagliptin v optické čistotě 96 % ee a výtěžku 98 %. Obsah sitagliptinu 92,1 %. Všechny tři izomery desfluorsitagliptinu 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(3,4-trifluorfenyl)butyl)-3-(trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin vzorce III, 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,5-trifluorfenyl)butyl)-3-(trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin vzorce IV, 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4-trifluorfenyl)butyl)-3-(trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin vzorce V byly pod limitem detekce 0,05 %.

Příklad 4 (Ligand C) (srovnávací)

Podle výše popsaného obecného postupu byl připraven komplexní katalyzátor reakcí ligandu C s $[Rh^{I}(cd)Cl]_2$. Pomocí takto získaného katalyzátoru byl hydrogenací získán (R)-sitagliptin v optické čistotě 95,8 % ee a výtěžku 78 %. Obsah sitagliptinu 94,9 %. V produktu byly identifikovány všechny tři izomery desfluorsitagliptinu 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(4,5-trifluorfenyl)butyl)-3-(trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin vzorce III, 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,5-trifluorfenyl)butyl)-3-(trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin vzorce IV, 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4-trifluorfenyl)butyl)-3-(trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin vzorce V v celkovém obsahu 3 %.

Příklad 5 (ligand D) (srovnávací)

Podle výše popsaného obecného postupu byl připraven komplexní katalyzátor reakcí ligandu D s $[Ru^{II}(p\text{-cymen})Cl_2]_2$. Pomocí takto získaného katalyzátoru byl hydrogenací získán (R)-sitagliptin v optické čistotě 98,4 % ee a výtěžku 86 %. Obsah desfluorsitagliptinu 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4-trifluorfenyl)butyl)-3-(trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazinu vzorce V 0,3 %.

Získaný produkt byl za horka rozpuštěn v toluenu. Po ochlazení byl získán bezbarvý krystalický sitagliptin se 73% výtěžkem a obsahem desfluorsitagliptinu vzorce V 0,29 %. Opakovaná krystalizace z toluenu měla výtěžek 88 % a produkt obsahoval 0,29 % desfluorsitagliptinu vzorce V.

Příklad 6

Surový produkt získaný podle příkladu 5 byl dále čištěn převedením na sůl organické nebo anorganické kyseliny, a to rozpuštěním v methanolu a přidavkem odpovídajícího množství příslušné kyseliny.

A) sitagliptin (1 g, 2,5 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (30 ml) a do čirého roztoku byl při laboratorní teplotě přikapán roztok kyseliny orthofosforečné (0,17 ml, 2,5 mmol) v methanolu (3 ml). Vyloučená bílá sůl byla odfiltrována a promyta malým množstvím methanolu. Byl získán 1 g sitagliptin. $\cdot$ H₃PO₄. Obsah desfluorsitagliptinu 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4-trifluorfenyl)butyl)-3-(trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazinu vzorce V 0,3 %.

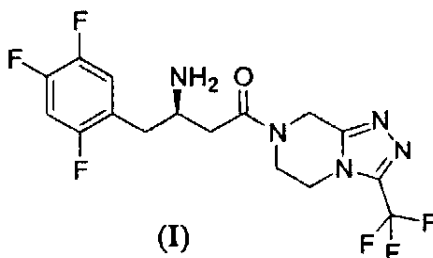
Sitagliptin. H_3PO_4 byl dále rekrystalizován ze směsi methanol/voda (9/1) s 95% výtěžkem. Obsah desfluorsitagliptinu 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4-trifluorfenyl)butyl)-3-(trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazinu vzorce V 0,28 %.

B) sitagliptin (1 g, 2,5 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (30 ml) a do čirého roztoku byl při laboratorní teplotě přikapán roztok kyseliny O,O'-dibenzoyl-L-vinné (0,96 g, 2,7 mmol) v methanolu (3 ml). Vyloučená bílá sůl byla odfiltrována a promyta malým množstvím methanolu. Bylo získáno 1,6 g O,O'-dibenzoyl-L-vinnanu sitagliptinu. Obsah desfluorsitagliptinu 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4-trifluorfenyl)butyl)-3-(trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazinu vzorce V 0,29 %.

O,O'-dibenzoyl-L-vinnan sitagliptinu byl dále rekrystalizován ze směsi methanol/voda (9/1) s 85% výtěžkem. Obsah desfluorsitagliptinu 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4-trifluorfenyl)butyl)-3-(trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazinu vzorce V 0,27 %. Získaný produkt byl dále rekrystalizován ze směsi methanol/kyselina octová (10/1) s výtěžkem 57 %. Obsah desfluorsitagliptinu vzorce V poklesl na 0,22 %. Další rekrystalizací ze stejné směsi rozpouštědel byl získán produkt s 59 % výtěžkem a obsahem desfluorsitagliptinu vzorce V 0,18 %.

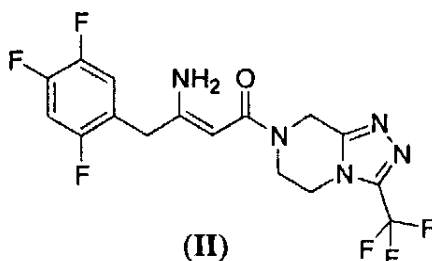
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy (R)-7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butyl)-3-(trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazinu vzorce I

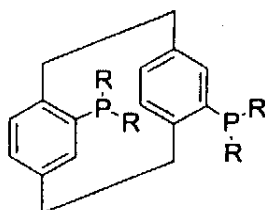


známého pod názvem sitagliptin,

zahrnující hydrogenaci enamino-amidového prekursoru vzorce II



vyznačující se tím, že se reakcí rutheniového prekursoru s (R) nebo (S)-pseudo-o-bisfosfino-[2,2]-paracyklofanovým ligandem obecného vzorce VI



(VI)

kde R jsou stejné nebo různé substituenty ze skupiny C1–4 alkyl, C3–8 cykloalkyl, Ar,

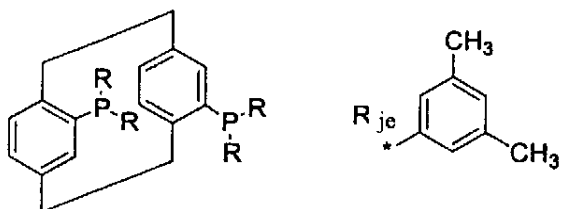
- 5 a Ar je nesubstituovaný fenyl nebo fenyl libovolně substituovaný substituenty nezávisle vybranými ze skupiny $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{F}$ a $-\text{CF}_3$,

vytvoří komplexní sloučenina obsahující Ru a ligand vzorce VI

- 10 a za katalýzy touto komplexní sloučeninou se provádí v suspenzi nebo v roztoku hydrogenace prekursoru II.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že komplexní sloučenina sloužící jako katalyzátor obsahuje (R) nebo (S)-pseudo-*o*-bisfosfino-[2,2]-paracyklofanový ligand
15 obecného vzorce VI, kde R je nesubstituovaný fenyl nebo fenyl libovolně substituovaný substituenty nezávisle vybranými ze skupiny $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{F}$ a $-\text{CF}_3$.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že komplexní sloučenina sloužící jako katalyzátor obsahuje (R) nebo (S)-pseudo-*o*-bisfosfino-[2,2]-paracyklofanový
20 ligand vzorce X



(X)

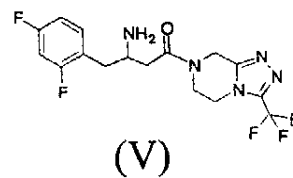
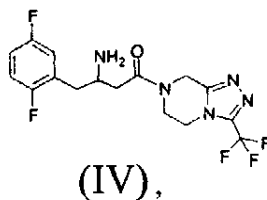
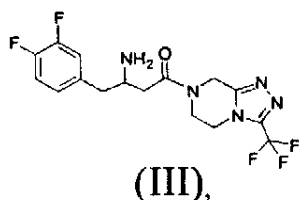
4. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že komplexní sloučenina sloužící jako katalyzátor obsahuje (R)-pseudo-*o*-bisfosfino-[2,2]-paracyklofanový
25 ligand vzorce X podle nároku 3.

5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že rutheniový prekursor je vybrán ze skupiny $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{p-cymen})\text{Cl}_2]_2$, bis(2-methylallyl)(1,5-cyklooktadien)-
30 ruthenium^{II}, dichlor(1,5-cyklooktadien)ruthenium^{II}, dichlor(mesitylen)ruthenium^{II} dimer, bis(η^5 -2,4-dimethylpentadienyl)ruthenium^{II}, bis(cyklopentadienyl)ruthenium^{II}, bis(ethylcyklopentadienyl)ruthenium^{II}, bis(pentamethylcyklopentadienyl)ruthenium^{II}, chlor(pentamethylcyklopentadienyl)(cyklooktadien)ruthenium^{II}.

- 35 6. Způsob podle některého z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že komplexní sloučenina sloužící jako katalyzátor je připravena zvlášť nebo in-situ.

7. Způsob podle některého z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že je prováděn v přítomnosti amonné soli.

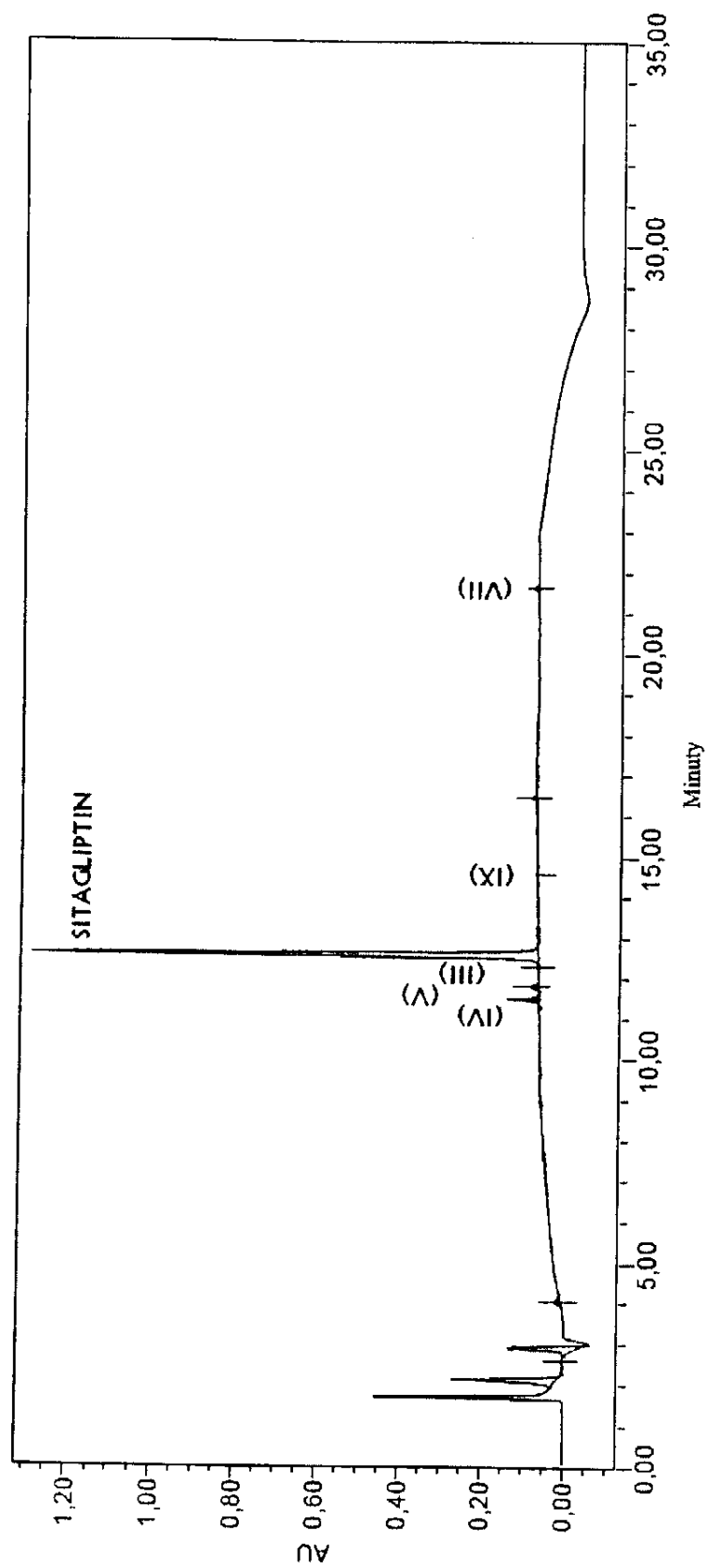
8. Způsob podle nároku 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že amonná sůl je vybrána ze skupiny chlorid amonný, fosforečnan amonný, mravenčan amonný, octan amonný, šťavelan amonný, uhličitán amonný, amonnou sůl kyseliny salicylové, citronové a kafrové.
- 5 9. Způsob podle některého z nároků 7 a 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že amonná sůl je vybrána ze skupiny sestávající z amonné sole kyseliny salicylové, amonné sole kyseliny mravenčí a amonné sole kyseliny kafrové.
- 10 10. Způsob podle některého z nároků 1 až 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je prováděn v atmosféře obsahující vodík.
11. Způsob podle některého z nároků 1 až 10, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je prováděn za tlaku vodíku 1 až 4 MPa.
- 15 12. Způsob podle některého z nároků 1 až 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je prováděn při teplotě 10 až 90 °C.
13. Způsob podle některého z nároků 1 až 12, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je prováděn při teplotě 40 až 70 °C.
- 20 14. Způsob podle některého z nároků 1 až 13, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je prováděn v C1–C6 alkoholech.
- 25 15. Způsob podle některého z nároků 1 až 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je prováděn v 2,2,2-trifluorethanolu.
- 30 16. Způsob přípravy podle některého z nároků 1 až 15, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se připraví (R)-7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4,5-trifluorfenyl)butyl)-3-(trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin s enantiomerním přebytkem větším než 96 % a obsahem nečistot vzorce III, IV a V



menším než 0,05 % z integrovaného HPLC záznamu.

35

1 výkres



Konec dokumentu

Obr. 1