PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

290 353

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7]:

C 07 D 213/36

//(C 07 D 417/12)

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001 - 1501**

(22) Přihlášeno: **26.04.2001**

(40) Zveřejněno: **17.07.2002**
(Věstník č. 7/2002)

(47) Uděleno: **15.05.2002**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17.07.2002**
(Věstník č. 7/2002)

(73) Majitel patentu:

LÉČIVA, A.S., Praha, CZ;

(72) Původce vynálezu:

Halama Aleš Ing. Dr., Pardubice, CZ;
Hejtmánková Ludmila MVDr. Ing., Přelouč, CZ;
Lustig Petr Ing., Pardubice, CZ;
Richter Jindřich Ing., Pardubice, CZ;
Sršňová Lucie Ing., Chrudim, CZ;
Jirman Josef Ing. CSc., Pardubice, CZ;

(74) Zástupce:

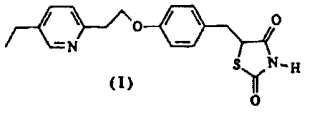
Jirotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

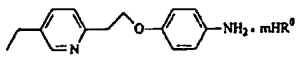
Způsob výroby meziproduktu pro výrobu antidiabetika

(57) Anotace:

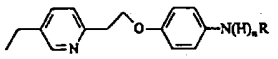
Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce II, meziproduktu pro syntézu antidiabetika vzorce I, kde m nabývá hodnot 0 nebo 1, R^0 je zbytek minerální nebo organické kyseliny jako je halogen, HSO_4^-, NO_3^-, HCO_3^-, R^1COO- nebo R^1SO_3-, kde R^1 představuje vodík nebo alkyl, při němž se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce III, kde n nabývá hodnot 0 nebo 1 a R je odbouratelná skupina. Sloučenina vzorce III se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce IV, kde Z je odstupující skupina obecného vzorce R^3SO_3, kde R^3 je alkyl nebo aryl, se sloučeninou obecného vzorce V, kde n a R mají shora uvedený význam, M znamená alkalický kov nebo kov alkalických zemin nebo vodík.



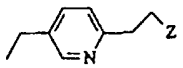
(I)



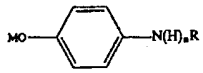
(II)



(III)



(IV)



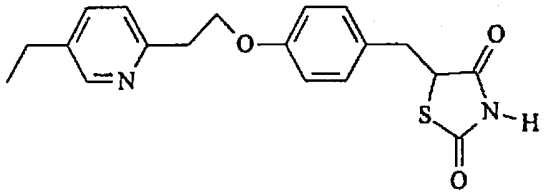
(V)

CZ 290353 B6

Způsob výroby meziproduktu pro výrobu antidiabetika

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby meziproduktu dále použitého pro výrobu (+/–)–5–[[4–[2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy]fenyl]methyl]–2,4–thiazolidindionu (dále pioglitazon) vzorce I

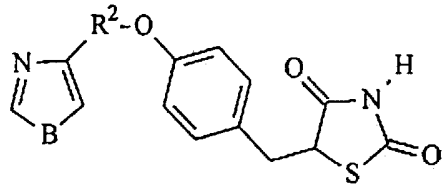


(I).

Pioglitazon patří do antidiabetik skupiny thiazolidindionů. Látka a její antidiabetické vlastnosti byly popsány v patentu EP 193 256. Později bylo zjištěno, že jeho antidiabetický účinek spočívá ve snižování resistence insulinu, čímž zlepšuje dostupnost glukózy, aniž by zvyšoval sekreci insulinu, což činí většina jiných antidiabetik. Pro tyto mimořádné vlastnosti se jedná o velmi potřebný produkt k léčbě diabetu nezávislého na insulinu. Jeho účinek lze dále zvyšovat kombinací s insulinem nebo jinými antidiabetiky.

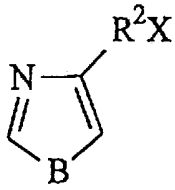
Dosavadní stav techniky

Syntéza thiazolidindionů byla popsána v patentu EP 177 353. Jmenovitě šlo o látky vzorce VI



(VI),

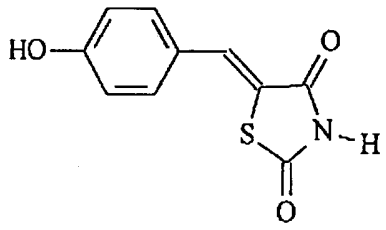
kde B je atom kyslíku nebo síry, R^2 je alkyl, acyl nebo hydroxyalkyl, připravené reakcí sloučeniny vzorce VII



(VII),

kde X je halogen,

a fenolthiazolidindionu typu VIII



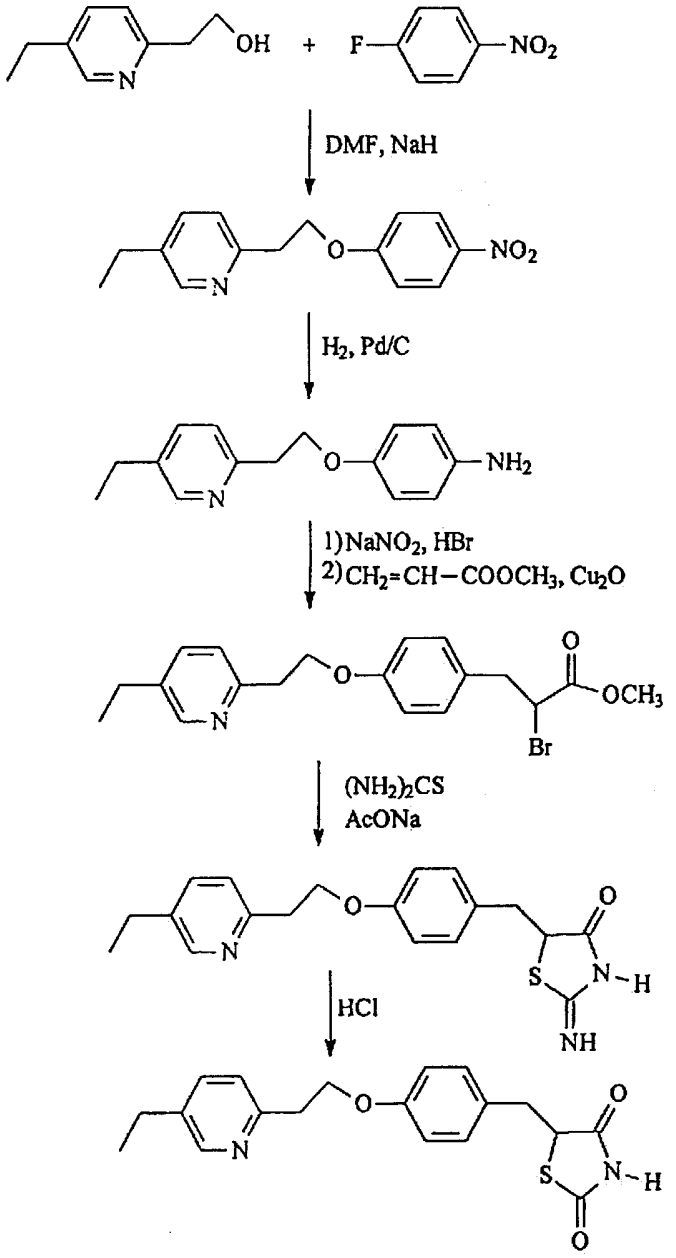
(VIII).

Reakce probíhají v alkalickém prostředí v organickém rozpouštědle (například dimethylformamidu).

Metodu popsanou v EP 177 353 nelze jednoduše použit pro syntézu pioglitazonu, neboť při reakci 5–ethyl–2–pyridyl–ethylhalogenidu s příslušným fenolem v alkalickém prostředí převládne eliminační reakce za vzniku vinylpyridinu.

Proto patent EP 193 256 uvádí jinou reakci, kterou lze popsat následujícím schématem

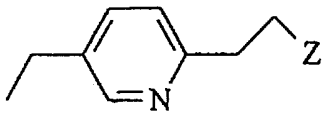
Schéma 1



(I)

Nevýhodou tohoto postupu je zejména nestandardní průběh redukce nitro skupiny na paládiu (reakční doba 3 hodiny až několik dnů), který zřejmě závisí na obsahu nečistot ve výchozí látce i v rozpouštědle. Nečistoty patrně způsobují otravu katalyzátoru, proto musí být postupně přidáváno další množství katalyzátoru. Delší reakční čas způsobuje vznik většího množství nečistot a nižší výtěžek.

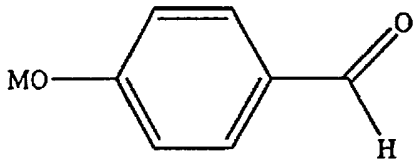
Další způsoby řešení byly vypracovány v patentu EP 257 781, v Chem. Pharm. Bull. 39(6), 1440–1445 (1991) a v patentech EP 506 273 a EP 816 340. Společným rysem všech těchto postupů je reakce látky vzorce IV



(IV),

kde Z je odstupující skupina obecného vzorce R^3SO_3, kde R^3 je alkyl nebo aryl,

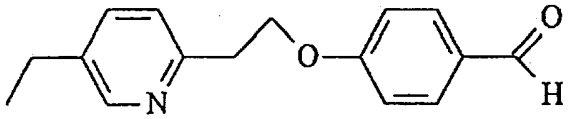
s p–hydroxybenzaldehydem nebo p–formylfenolátem alkalického kovu, tedy s látkou obecného vzorce IX



(IX),

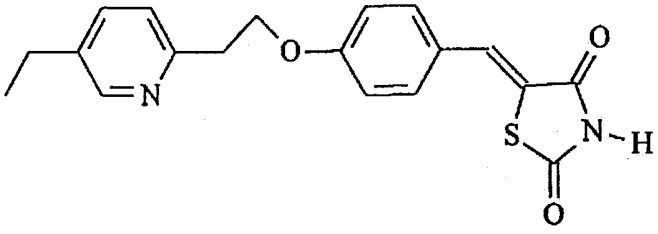
kde M může představovat alkalický kov nebo vodík.

Produkt vzorce X



(X)

dále reaguje s thiazolidindionem za vzniku benzylidenové sloučeniny vzorce XI



(XI),

která je redukcí n paladiu převedena na pioglitazon (vzorec I).

Potupy v jednotlivých patentech se liší zejména prostředím, ve kterém je prováděna reakce látky IV s látkou IX. V patentu EP 257 781 a v Chem. Pharm. Bull. 39(6), 1440–1445 (1991) byly popsány reakce v heterogenním prostředí methylenchlorid–voda za přítomnosti katalyzátoru fázového přestupu. V tomto provedení je hlavní problém ve fázovém přestupu. V provedení podle patentu EP 506 273 byl nejprve izolován 4–formylfenolát alkalického kovu, který byl

v dalších stupních přípravy použit jako vstupní materiál. Reakce probíhala v bezvodém prostředí, s výhodou v ethanolu. V patentu EP 816 340 je popsána reakce v bezvodé rozpouštědlové směsi obsahující nízkomolekulární alkohol s jinou organikou (například toluenem).

Nevýhodou výše popsaných postupů je nutnost tlakové redukce dvojné vazby u sloučeniny XI, to je 5–(4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)benzyliden)–2,4–thiazolidindionu. Jsou známy následující postupy:

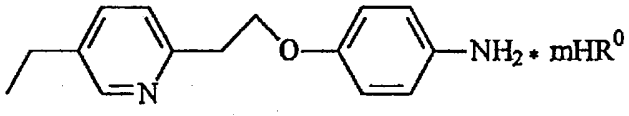
Podle patentu EP 257781 je redukce prováděna vodíkem za katalýzy nákladným palladiem za přetlaku 50 kg/cm^2 a teploty 50 °C s výtěžkem 64 %.

Podle EP 506 273 při přetlaku 100 kg/cm^2 a teplotě 110 °C s výtěžkem 72 %. Vyššího výtěžku je dosaženo za cenu zvýšení tlaku, což se sebou přináší zvýšené nároky na bezpečnost reakce. Vyšší teplota přináší obecně větší riziko vzniku nežádoucích produktů.

Náznak řešení této problematiky byl uveden v patentové přihlášce WO 93/13095. Šlo zde o redukci tetrahydrogenboritanem sodným za katalýzy chloridem kobaltnatým.

Podstata vynálezu

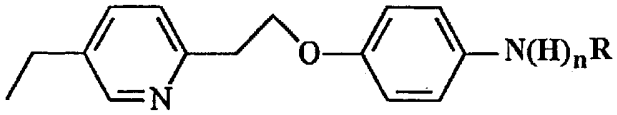
Nyní se však ukázalo, že lze pro přípravu pioglitazonu (vzorec I) použít sloučeninu obecného vzorce II



(II),

kde m nabývá hodnot 0 (pro volný amin) nebo 1 (pro amoniovou sůl), R^0 je zbytek minerální nebo organické kyseliny jako je halogen, HSO_4^-, NO_3^-, R^1COO– nebo R^1SO_3–, kde R^1 představuje vodík nebo uhlovodíkový zbytek,

připravenou odbouráním sloučeniny obecného vzorce III



(III),

kde n nabývá hodnot 0 nebo 1 a R je odbouratelná skupina.

Volba odbouratelné skupiny R není pro způsob provedení hydrolýzy podstatná. Lze volit například ze skupin jako je acyl, n–alkyloxykarbonyl, terc.butyloxykarbonyl, benzylkarbonyl, 9–fluorenylmethyloxykarbonyl, allyloxykarbonyl, 2–kyanoethoxykarbonyl, dimethylaminomethylenyl nebo hexa–2,4–dien–2,5–diyl.

Vlastní hydrolýza se provádí buď minerální nebo organickou kyselinou obecného vzorce HR^0 nebo bází.

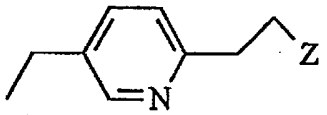
V případě bazické hydrolýzy provedené například ze směsi hydroxidu draselného a ethanolu při teplotě varu představuje sloučenina vzorce II 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)anilin, tedy volnou bázi (m je 0).

V případě kyselé hydrolýzy lze použít například halogenovodíkové kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, během reakce vzniká sloučenina vzorce II 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)-anilin hydrochlorid, který je při izolaci převeden na volnou bázi (m je 0). Z hlediska následujícího stupně syntézy pioglitazonu (diazotace) je pro hydrolýzu sloučeniny vzorce III zvlášť výhodná kyselina bromovodíková, kdy R^0 představuje Br a produkt vzorce II 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)-ethoxy)anilin hydrochlorid nemusí být izolován. Pro hydrolýzu mohou posloužit i kyslíkaté minerální kyseliny jako je kyselina sírová. Z organických kyselin jsou použitelné kyseliny alkyl– nebo arylsulfonové (např. kyselina methansulfonová). Pro hydrolýzu je možno použít celou řadu karboxylových kyselin jako kyselinu mravenčí nebo octovou.

Sloučenina vzorce II se dále zpracuje známým způsobem, to je diazotací, Meerweinovou reakcí, cyklizací s thiomočovinou a hydrolýzou iminu. Tento postup byl popsán v patentu EP 193 256 a zde je uveden ve schématu číslo 1.

V případě nejobvyklejší ochranné skupiny, kdy R je acetyl, se pro její odbourání použije směsi, s výhodou směsi koncentrovaná kyselina bromovodíková a ethanol v objemovém poměru 1:3.

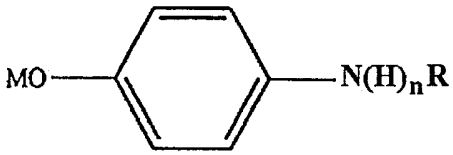
Příprava sloučeniny vzorce III se provádí reakcí sloučeniny obecného vzorce IV



(IV),

kde Z má výše uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce V



(V),

kde n a R má shora uvedený význam a M je alkalický kov, kov alkalických zemin nebo vodík.

Reakce může probíhat v homogenním roztoku, ke je obecně výhodnější použít M jako alkalický kov, nebo v alkalickém prostředí v systému heterogenní směsi organika–voda, kde je s výhodou M vodík.

Za zvláště výhodný lze pro reakci sloučenin vzorů V a IV považovat případ, kdy je R acetyl a n=1. V tomto konkrétním případě sloučenina vzorce V představuje velkotonážně vyráběnou látku paracetamol. Využitím této látky se syntéza pioglitazonu významně zlevní.

Princip vynálezu je blíže osvětlen v následujících příkladech.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Referenční příklad podle EP 193 256

a) Příprava 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)nitrobenzenu

K roztoku 2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethanolu (12 g) a 4–fluornitrobenzenu (11,2 g) v dimethylformamidu (80 ml) se po částech za chlazení ledem přidá hydrid sodný (3,9 g). Tato směs se míchá za chlazení ledem jednu hodinu, za laboratorní teploty třicet minut, vlije se do ledové vody a extrahuje se ethylacetátem. Vysušením organické vrstvy a odpařením rozpouštědla se získá žlutá pevná látka 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)nitrobenzen, 21,4 g (98,2 %). Rekrystalizací ze směsi etheru s hexanem se získají světle žluté krystaly (t.t. 45–47 °C). NMR δ (ppm) v $CDCl_3$: 1,25 (3H, t, J=7,6), 2,65 (2H, q, J=7,6), 3,28 (2H, t, J=6,7), 4,47 (2H, t, J=6,7), 6,95 (2H, m), 7,19 (1H, d, J=7,9), 7,49 (1H, dd, J=2,4; 8,0), 8,17 (2H, m), 8,41 (1H, d, J=2,2).

b) Příprava 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)anilinu

Roztok 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)nitrobenzenu (23 g) v methanolu se hydrogenuje za atmosférického tlaku v přítomnosti 10 % Pd na uhlí (50 % vlhký, 2,5 g). Katalyzátor se odstraní odfiltrováním. Oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku je získán 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)anilin jako surový olej (20 g, 98 %).

c) Příprava methyl 2–brom–3–(4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)fenyl)propionátu

K roztoku 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)anilinu (20,4 g) ve směsi methanolu (70 ml) a acetonu (180 ml) se přidá 47 % kyselina bromovodíková (36 ml). Směs se ochladí. Ke směsi se přikape roztok dusitanu sodného (6,12 g) ve vodě (18 ml) za teploty 0 až 5 °C. Při této teplotě se směs míchá ještě dvacet minut, potom se přidá methyl akrylát (43,2 ml) a teplota se zvýší na 38 °C. Ke směsi se po malých dávkách za míchání přidá oxid měďný (0,72 g). Reakční směs se míchá, dokud se uvolňuje dusík. Potom je za sníženého tlaku zahuštěna, koncentrát se alkalizuje přídavkem koncentrovaného roztoku amoniaku (36 ml) a extrahuje se do ethylacetátu. Organická vrstva se promyje vodou a suší síranem sodným. Zahuštěním se získá methyl 2–brom–3–(4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)fenyl)propionát jako surový olej (28,4 g; 86,2 %). NMR δ (ppm) v $CDCl_3$: 1,21 (3H, t, J=7), 2,60 (2H, q, J=7), 3,0–3,6 (4H, m), 3,66 (3H, m), 4,30 (2H, t, J=7), 4,3 (1H, m), ,67–7,5 (6H, m), 8,35 (1H, d, J=2).

d) Příprava 5–(4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)benzyl)–2–imino–4–thiazolidinonu

Směs methyl 2–brom–3–(4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)fenyl)propionátu (28,4 g), thiomočoviny (5,5 g), octanu sodného (6 g) a ethanolu (200 ml) se za míchání tři hodiny zahřívá k refluxu. Směs se zahustí a koncentrát je neutralizován nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Přídavkem vody (80 ml) a etheru (40 ml) se ze směsi vyloučí pevná látka. Odfiltrováním se získá béžový krystalický 5–(4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)benzyl)–2–imino–4–thiazolidinon (21,4 g; 85,9 %; t.t. 178–182 °C). NMR δ (ppm) v $CDCl_3$: 1,2 (3H, t, J=7,6), 2,61 (2H, q, J=7,6), 2,85 (1H, dd, J=9,4; 14,3), 3,14 (2H, t, J=6,7), 3,31 (1H, dd, J=4,1; 14,2), 4,31 (2H, t, J=6,7), 4,52 (1H, dd, J=4,1; 9,4), 6,84 (2H, m), 7,14 (2H, m), 7,27 (1H, 6d, J=7,9), 7,57 (1H, 6dd, J=2,3; 7,9), 8,38 (1H, 6d, J=2,2), 8,7 (2H, 6s).

e) Příprava 5–(4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)benzyl)–2,4–thiazolidinonu

Roztok 5–(4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)benzyl)–2–imino–4–thiazolidinonu (21,4 g) v 2M kyselině chlorovodíkové (200 ml) se šest hodin zahřívá k refluxu, potom se zahustí za sníženého

tlaku. Odparek se zneutralizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, ze směsi se odfiltruje surový produkt. Rekrystalizací ze směsi dimethylformamidu a vody se získá krystalický 5–(4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)benzyl)–2,4–thiazolidinon (10,6 g; 56,1 %; t.t. 170–173 °C). NMR δ (ppm) v $CDCl_3$: 1,24 (3H, t, J=7,6), 2,64 (2H, q, J=7,6), 3,04 (1H, dd, J=9,4; 14,3), 3,21 (2H, t, J=6,6), 3,39 (1H, dd, J=4,0; 14,2), 4,33 (2H, t, J=6,6), 4,48 (1H, dd, J=4,0; 9,3), 6,83 (2H, m), 7,12 (2H, m), 7,27 (1H, d, J=8,0), 7,50 (1H, dd, J=2,3; 8,0), 8,37 (1H, d, J=1,9).

Příklad 2

Referenční příklad dokládající neschůdnost syntézy z pyridylethylhalogenidů, podle EP 177 353.

Pokus o přípravu 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)acetanilidu

Směs 2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethylchloridu (1,5 g), 4–hydroxyacetanilidu (2 g) a uhličitanu draselného (2,54 g) v dimethylformamidu (22 ml) se tři hodiny míchá při teplotě 110 °C a pak se nalije do vody (100 ml). Směs je extrahována ethylacetátem, organická vrstva je promyta vodou a sušena síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla je získán 5–ethyl–2–vinylpyridin (0,77 g).

Příklad 3

Homogenní prostředí

a1) Příprava 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)acetanilidu

Směs 2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethylmesylátu (3,64 g), 4–acetamidofenolátu (3,32 g) v ethanolu (18 ml) se míchá při teplotě 60 °C šest hodin. Směs se zahustí a extrahuje ethylacetátem a vodou. Organická vrstva se promyje 3 × 0,2M roztokem hydroxidu sodného a 2× vodou a vysuší se síranem sodným. Odpařením rozpouštědla a promytím odparku etherem se získá krystalický 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)acetanilid (2,32 g; 51,3 %; t.t. 85 až 87 °C).

a2) Příprava 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)acetanilidu

K roztoku 2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethylmesylátu (15,27 g) v ethanolu (50 ml) se při teplotě 50 až 60 °C během 1,5 hodiny přidá roztok 4–acetamidofenolátu draselného (9,47 g) v ethanolu (40 ml). Reakční směs se za této teploty míchá dalších šest hodin, zahustí se a extrahuje se ethylacetátem (150 ml) a vodou. Organická vrstva se promyje 0,2M roztokem hydroxidu sodného (4 × 100 ml) a vodou (2 × 100 ml) a suší se síranem sodným. Odpařením rozpouštědla a promytím odparku etherem se získá krystalický 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)acetanilid (6 g, 42,3 %; t.t. 85,5 až 87 °C).

b) Příprava 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)anilinu

Roztok 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)acetanilidu (13 g) ve směsi ethanolu (80 ml) a konc. kyseliny chlorovodíkové (80 ml) se 2,5 hodiny ohřívá k refluxu. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku, neutralizuje se vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou a suší síranem hořečnatým. Odpařením ehtylacetátu se získá olejovitý 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)anilin (9,6 g, 88,1 %).

Příklad 4

Heterogenní prostředí

a) Příprava 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)acetanilidu

K roztoku 2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethylmesylátu (1,7 g) a benzyltributylammonium chloridu (0,5 g) v dichlormethanu (10 ml) se přidá roztok 4–hydroxyacetanilidu (1,2 g) a uhličitanu draselného (1,1 g) ve vodě (10 ml). Po 9 hodinách míchání a ohřevu na 75 °C se oddělí organická vrstva, promyje se vodou a suší se síranem sodným. Odpařením rozpouštědla a promytím odparku etherem se získá krystalický 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)acetanilid (1,15 g; 54,8 %; t.t. 82 až 85 °C).

b) Příprava 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)anilinu

4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)acetanilin se získá hydrolýzou 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)-ethoxy)acetanilidu popsanou v příkladu 3.

Příklad 5

Alkalická hydrolýza acetanilidu

a) Příprava 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)acetanilidu se provede podle příkladu 3.

b) Příprava 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)anilinu

Směs 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)acetanilidu) (15,5 g), 4M hydroxidu draselného (150 ml) a ethanolu (150 ml) se refluxuje 20 h a odpaří se ethanol. Směs se extrahuje ethylacetátem, organická vrstva se promyje vodou a vysuší se síranem sodným. Odpařením rozpouštědla se získá olejovitý produkt 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)anilin (11,03 g; 80 %)

Příklad 6

Hydrolýza acetanilidu kyselinou bromovodíkovou

a) Příprava 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)acetanilidu se provede podle příkladu 3.

b) Příprava 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)anilin hydrobromidu

K roztoku 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)acetanilidu (6 g) v ethanolu (100 ml) se přidá koncentrovaná kyselina bromovodíková (36 ml). Směs se ohřívá 4 h k refluxu. Po odpaření ethanolu se zbylá směs bez další izolace použije do dalšího stupně syntézy.

Příklad 7

Hydrolýza acetanilidu kyselinou 4–toluensulfonovou

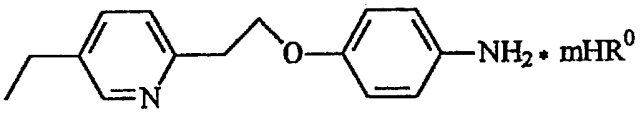
a) Příprava 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)acetanilidu se provede podle příkladu 3.

b) Příprava 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)anilinu

K roztoku 4–toluensulfonové kyseliny (3,8 g) ve vodě (12 ml) se přidá 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)acetanilid (1 g) a reakční směs se hodinu ohřívá k refluxu. Reakční směs se nalije do vody (50 ml), neutralizuje se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou a suší síranem sodným. Odpařením ethylacetátu se získá olejovitý 4–(2–(5–ethyl–2–pyridyl)ethoxy)anilin (0,82 g, 96,4 % teorie).

PATENTOVÉ NÁROKY

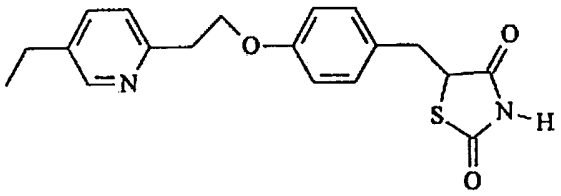
1. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce II



(II),

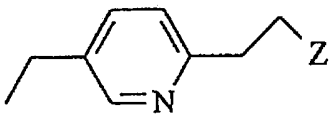
kde m má hodnotu 0 nebo 1 a R^0 je zbytek minerální nebo organické kyseliny jako je halogen, HSO_4^-, NO_3^-, R^1COO– nebo R^1SO_3–, kde R^1 představuje vodík nebo alkyl,

jako meziproduktu pro výrobu antidiabetika vzorce I



(I),

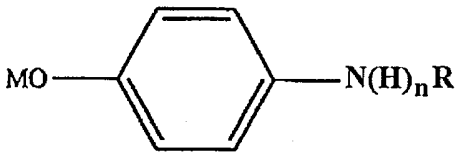
vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



(IV),

kde Z odstupující skupina obecného vzorce R^3SO_3, kde R^3 je alkyl nebo aryl,

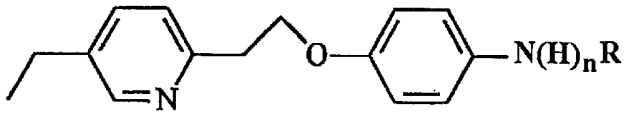
se sloučeninou obecného vzorce V



(V),

kde n má hodnotu 0 nebo 1, R je odbouratelná skupina a M znamená alkalický kov nebo kov alkalických zemin nebo vodík,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



(III),

kde symboly n a R mají výše uvedený význam,

a tato sloučenina se příslušně hydrolyzuje.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se použije sloučenina obecného vzorce IV, kde Z představuje toluensulfonyl nebo methansulfonyl.

3. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se hydrolýza sloučeniny vzorce III provádí v kyselém prostředí.

4. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se hydrolýza sloučeniny vzorce III provádí v alkalickém prostředí.

5. Způsob podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že se hydrolýza provádí ve směsi ethanolu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové nebo bromovodíkové v objemovém poměru 3:1 až 1:1 za varu po dobu 2 až 5 hodin.

6. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se reakce sloučenin vzorců IV a V provádí v heterogenní směsi organického rozpouštědla a vody za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu.

7. Způsob podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že se reakce provádí ve směsi methylenchlorid–voda za přítomnosti benzyltributylamoniumchloridu.

Konec dokumentu