

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

219922

(11) (B4)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 309/36



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(61) Patent je závislý na patentu č. 219 921

(22) Přihlášeno 10 07 81

(21) (PV 5333-81)

(40) Zveřejněno 30 07 82

(45) Vydáno 15 03 85

(72)
Autor vynálezu

WILLARD ALVIN K., WILMINGTON, DELAWARE, NOVELLO FREDERICK C., BERWYN, HOFFMAN WILLIAM F., LANSDALE, CRAGOE EDWARD J., LANSDALE, PENNSYLVANIA (Sp. st. a.)

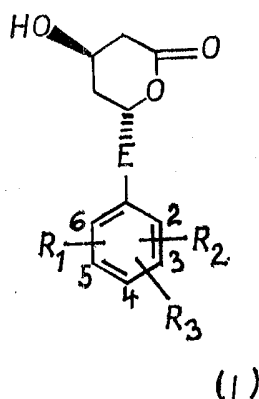
(73)
Majitel patentu

MERCK & CO., INC., RAHWAY, NEW JERSEY (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy (+)-(4R,6S)-(E)-6-[2-(4'-fluor-3,3',5-trimethyl-1,1'-bifenyl-2-yl)ethenyl]-3,4,5,8-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-onu

1

Vynález se týká hypocholesterolemicky a hypolipemicky účinné sloučeniny, která spadá do třídy sloučenin, jejichž struktura odpovídá obecnému vzorci I

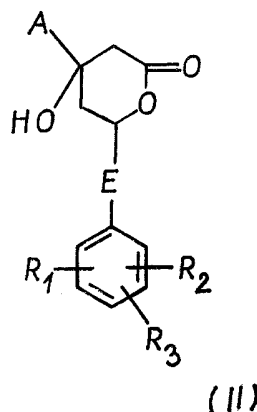


a do které náleží též odpovídající dihydroxykyseliny vzniklé hydrolytickým otevřením laktonového kruhu a farmaceuticky přijatelné soli těchto kyselin. Specificky se vynález týká sloučeniny obecného vzorce I kde E představuje trans-CH=CH-skupinu, R₁ představuje 6-(4'-fluor-3'-methyl)skupinu, R₂ představuje 2-methylskupinu a R₃ představuje 4-methylskupinu.

2

Nedávno Endo aj. našli, (patenty USA č. 4 049 495, 4 137 322 a 3 983 140) fermentační produkt, který je dostatečně aktivní při inhibici biosyntézy cholesterolu. Tento přírodní produkt, nyní nazývaný compactin, byl publikován v práci Brown aj. (J. Chem. Soc. Perkin I, 1165 (1976)) a má strukturu substituovaného derivátu laktonu kyseliny mevalonové. Avšak nízká produkce této sloučeniny z fermentačního média omezuje přísun tohoto přírodního produktu.

Nedávne patenty USA číslo 4 198 425 a 4 255 444 zveřejňují skupinu syntetických sloučenin obecného vzorce II



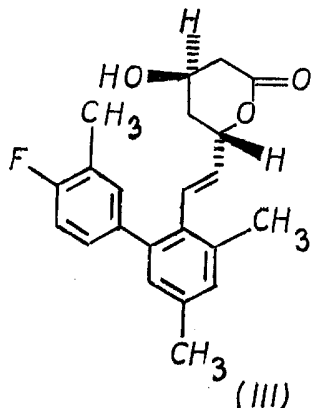
kde

A představuje methylskupinu nebo vodík, E představuje přímou vazbu, C₁ až C₃ alkylenový můstek nebo vinylenový můstek a R₁, R₂ a R₃ představují různé substituenty.

Publikovaná evropská patentová přihláška firmy Merck a Co. Inc. č. 0 024 348 zveřejňuje podobnou serii syntetických sloučenin, kde A představuje vodík a ve kterých má laktonový kruh (4R)-trans konfiguraci, což je isomer, který vykazuje veškerou antihypercholesterolemickou aktivitu nerozštěpené cis-trans laktonové směsi.

Vynález se týká jedné sloučeniny spadající do třídy sloučenin zveřejněné v československém patentu č. 219 921 a zveřejněné také ve shora uvedené evropské patentové přihlášce č. 0 024 348, která má neočekávaně vyšší řád účinnosti ve srovnání s ostatními příslušnými této třídy. Touto sloučeninou je (+)-(4R,6S)-(E)-6-[2-(3,3',5-trimethyl-4'-fluor[1,1'-bifenyl]-2-yl)ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on.

Uvedená hypocholesterolemicky a hypolipemicky účinná sloučenina má strukturu odpovídající vzorci III



a vynález se týká též odpovídající dihydroxykyseliny vzniklé z této látky hydrolytickým otevřením laktonového kruhu a farmaceuticky vhodné soli této kyseliny. Uvedená sloučenina je enantiomerem s 4-(R)-konfigurací v tetrahydropyranovém zbytku trans-racemátu znázorněného obecnými vzorci I a III.

Označení 4 (R) v uvedené sloučenině ukazuje, že se přepokládá, že absolutní konfigurace v prostoru na atomu uhlíku v poloze 4 tetrahydropyranového kruhu je pravá (Rectus-R), a pravotočivá. Uvedená sloučenina je neočekávaně silným inhibítozem biosyntézy cholesterolu, který převyšuje inhibiční účinnost compactinu.

Citované patenty USA č. 4 198 425 a 4 255 444 neuvádějí stereochemii sloučenin obecného vzorce II, natož pak skutečnost, že by se mohlo dosáhnout neočekávané velké zlepšení účinnosti rozdělením cis a trans racemátů a rozštěpením (resolucí) vzniklých produktů, a to zejména v tom pří-

padě, že je fenylový kruh přednostně substituován třemi substituenty v poloze 2, 4 a 6. Publikovaná evropská patentová přihláška č. 0 024 348 však uvádí, že 4(R) enantiomery trans racemátů sloučenin obecného vzorce I specificky inhibují s vysokou účinností aktivitu 3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A reduktázy, což je enzym, o kterém je známo, že se uplatňuje ve stupni omezujícím rychlost biosyntézy cholesterolu.

Sloučenina obecného vzorce III, která se vynález týká, je nejúčinnějším členem shora uvedené série. Inhibiční aktivita těchto sloučenin pro biosyntézu cholesterolu byla měřena dvěma metodami. Experimentální metoda A (viz patent USA č. 4 198 425) byla prováděna in vitro metodou podle práce H. J. Knausse aj., J. Biol. Chem. **234**, 2835 (1959) a aktivita byla vyjádřena jako molární koncentrace IC₅₀(M) nutná pro inhibici 50 % enzymatické aktivity. Druhá experimentální metoda B je metoda podle A. A. Kandutsch-aj., J. Biol. Chem. **248**, 8403 (1973), při které se měří kvantita ¹⁴C-cholesterolu biosyntetizovaného z ¹⁴C-kyseliny octové v L-buňkách myši. Aktivita byla vyjádřena jako inhibice 50 % biosyntézy cholesterolu.

Výsledky získané při těchto dvou testech v případě sloučenin obecného vzorce II uvedené v citovaných patentech USA ukazují, že hodnoty IC₅₀ byly v rozmezí od 10⁻⁴ do 10⁻⁶. Nejnížší 50 % účinná dávka je asi 4 × 10⁻⁶, zatímco hodnoty pro compactin při stejných testech jsou 0,8 × 10⁻⁸.

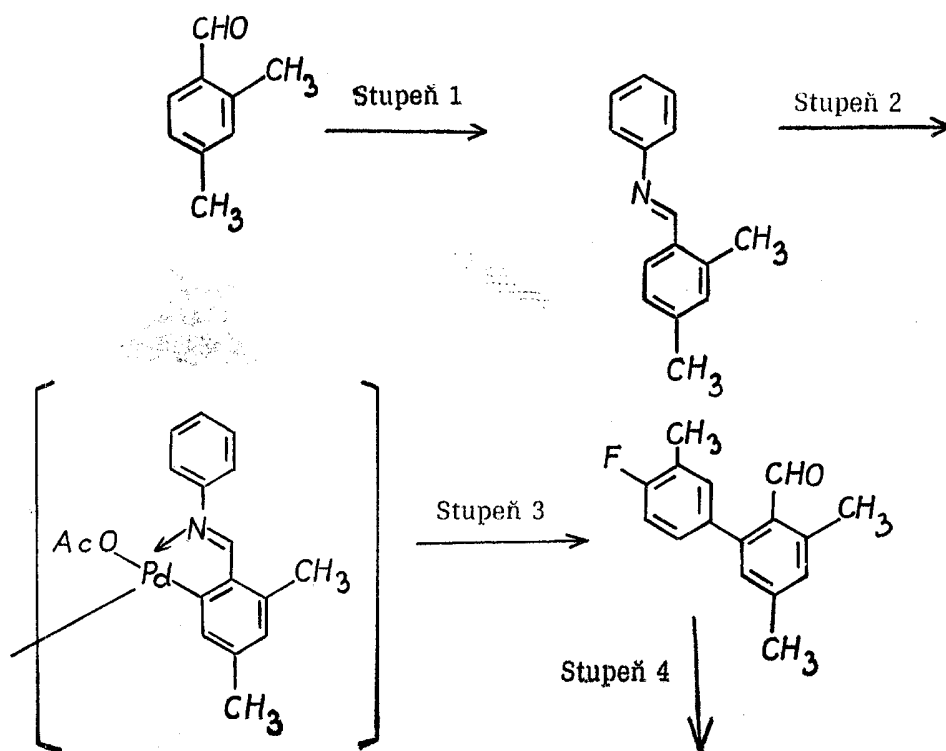
Jak ukazuje zveřejněná evropská patentová přihláška č. 0 024 348, je inhibiční účinek značně vyšší u rozdělených isomerů, zejména jestliže mají tyto isomery optimální výběr 2,4,6 uspořádání R₁, R₂ a R₃ substituentů na fenylovém kruhu ve struktuře obecného vzorce II a zejména v tom případě, když A představuje vodík a E představuje trans-CH=CH-skupinu. Tak (+) trans enantiomer 6-[2-[2,4-dichlor-6-(fenylmethoxy)fenyl]ethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on vykazuje při testu A hodnotu IC₅₀ 6,8 × 10⁻⁸. Ještě silnější sloučeninou je (+)-trans enantiomer (E)-6-[2-(3,5-dichlor-4'-fluor-[1,1'-bifenyl]-2-yl)ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-onu a sloučenina podle vynálezu, tj. (+) trans enantiomer (E)-6-[2-(4'-fluor-3,3',5-trimethyl-[1,1'-bifenyl]-2-yl)ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-onu je několikanásobně silnější.

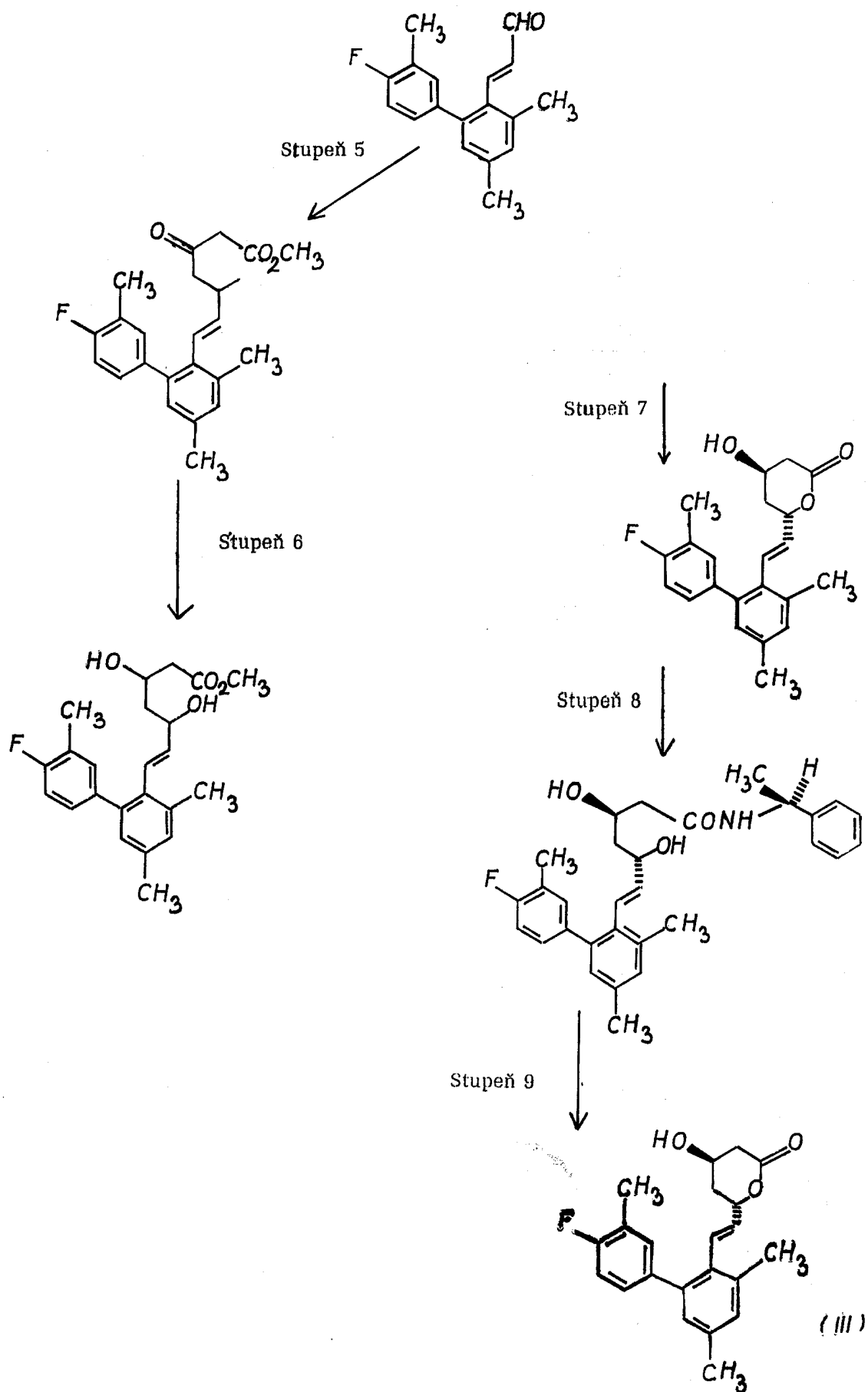
Sloučeniny byly zkoušeny ve formě sodných solí odpovídajících dihydroxykyselin. Sloučenina podle vynálezu má přídatnou výhodu v tom, že neobsahuje žádné chlorové substituenty. Ačkoliv není metabolismus těchto látek plně objasněn, je výhodné, aby sloučenina nemohla být metabolizována na polychlorbifenyl (PCB), což je třída látek, o které je známo, že vyvolává rakovinu.

Syntéza 4 (R) trans laktonu podle vynálezu je znázorněna na následujícím schématu.

Číslo každého stupně reakce uvedené ve schématu odpovídá číslu odstavce popisujícího tuto reakci a číslu příslušného stupně v

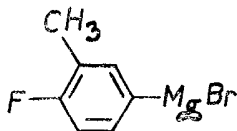
příkladu 1. Stupně 5 až 9 představují nový způsob podle vynálezu.





Reakce ve schématu:

1. Reakce s anilinem ve vroucím toluenu pod zpětným chladičem.
2. Reakce s octanem paladnatým v kyselině octové za varu pod zpětným chladičem.
3. Reakce se substituovaným Grignardovým činidlem vzorce



ve vhodném rozpouštědle, jako benzenu nebo toluenu v přítomnosti trifenylfosfinu, po které se provede hydrolýza 6N kyselinou chlorovodíkovou při teplotě místnosti.

4. Aldolová kondenzace

a) Klasická aldolová syntéza, při které se acetaldehyd kondenzuje s výchozím benzaldehydem, výsledný β -hydroxyaldehyd se acetyluje acethanhydridem a kyselina octová se eliminuje za tepla, přičemž vznikne odpovídající cinnamylaldehyd.

b) Přímá aldolová kondenzace při které se anion vhodně N-substituovaného ethylidenyliminu, jako ethylidencyklohexyliminu apod., kondenzuje s výchozím benzaldehydem při teplotě místnosti nebo při teplotě nižší v aprotickém rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu apod., za vzniku β -hydroxy- β -fenylpropylidenyliminu, který po současně dehydrataci a hydrolýze iminu v kyselém prostředí jako v prostředí zředěné vodné kyseliny chlorovodíkové, poskytuje odpovídající cinnamaldehyd.

c) Použití nukleofilního ekvivalentu acetaldehydu, při kterém se cis-2-ethoxyvinylitrium vyrobené z cis-1-ethoxy-2-tri-n-butylstannylethylenu kondenzuje s výchozím benzaldehydem za vzniku allylalkoholu, který se pak za vhodných kyselých podmínek, přesmykne na odpovídající cinnamaldehyd.

5. Dianionový stupeň

Reakce s dianionem esteru acetoctové kyseliny ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, dioxan apod.

6. Redukce natriumborhydridem ve vhodném rozpouštědle, jako methanolu, ethanolu apod. při teplotě místnosti nebo při teplotě nižší.

7. Laktonisace. Zmýdelnění bází, například hydroxidem sodným ve vodném alkoholu, po kterém se provede okyselení a cyklodehydratace zahříváním v toluenu, načež se provede rozdělení cis a trans isomerické směsi

chromatografií na silikagelu nebo krystalizací.

8. Rezoluce trans racemátu na jeho enantiomery, která se provádí působením buď d-(+) nebo l-(-)-alfa-methylbenzylaminu na ($\pm$)-trans lakton za vzniku diastereometrických dihydroxyamidů, které se rozdělí chromatografií nebo krystalizací.

9. Hydrolýza každého čistého diastereometrického amidu za základních podmínek, jako v přítomnosti ethanického hydroxidu sodného apod. za vzniku odpovídající enantiometricky čisté dihydroxykyseliny, která po laktonizaci, například v refluxujícím toluenu poskytne čistý (+)-trans enantiomer. Stereochemie závisí na absolutní stereochemii diastereometrického amidu, od kterého je odvozen.

Předložený vynález se týká také farmaceutických prostředků obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce III ve spojení s farmaceutickým nosičem nebo ředidlem. Farmaceutický prostředek se může upravovat běžným způsobem použitím pevného nebo kapalného nosiče nebo ředidla a farmaceutických přísad vhodných pro příslušnou aplikaci. Sloučeniny se mohou aplikovat orálně, například ve formě tablet, kaplí, granulí nebo prášků nebo se mohou aplikovat parenterálně ve formě injikovatelných preparátů. Dávka, která se má aplikovat závisí na jednotkové dávce, symptomech, věku a tělesné hmotnosti pacientů. Dávky pro dospělé se s výhodou pohybují mezi 200 a 2000 miligramů za den, a mohou se aplikovat na jednu nebo ve formě několika dílčích dávek 1X až 4X za den.

Typické kapsle pro orální aplikace obsahují aktivní složku (250 mg), laktózu (75 miligramů) a stearat hořečnatý (15 mg). Směs se prosije přes síto s velikostí asi 210 milimetrů a plní se do želatinových kapslí číslo 1.

Typické injikovatelné prostředky se připravují aseptickým umístěním 250 mg sterilní složky do lékovky, mrazovou sublimací za aseptických podmínek se prostředek vysuší a pak se lékovka zataví. Při použití se obsah lékovky smísí s 2 ml fyziologického roztoku chloridu sodného a získá se injikovatelný přípravek.

Sloučeniny podle vynálezu mají také výhodný protiplísňový účinek. Například se jich může použít při potlačování kmenů *Penicillium* sp., *Aspergillus niger*, *Cladosporium* sp., *Cochliobolus miyabeonus* a *Hilmitosporium synodontis*. Pro tato použití se smísí s vhodnými formulačními činidly, prášky, emulgačními činidly nebo rozpouštědly, jako je vhodný ethanol a vzniklé prostředky se aplikují na rostliny, které mají být ošetřeny, jako postřiky nebo popraše.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech. Příklady mají pouze ilustrativní charakter, ale rozsah vynálezu v žádném

směru neomezují. Poměry množství rozpouštědel jsou objemové a procenta, pokud není uvedeno jinak jsou procenta hmotnostní.

Příklad

(+)-(4R,6S)-(E)-6-[2-(4'-fluor-3,3',5-trimethyl-1,1'-bifenyl-2-yl)ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on

Stupeň 1:

Příprava N-[(2,4-dimethylfenyl)methylen]benzenaminu

Směs 2,4-dimethylbenzaldehydu (53,7 g, 0,4 molu), čerstvě predestilovaného anilinu (37,5 g, 0,4 molu) a toluenu (150 ml) se zahřívá k varu pod zpětným chladičem za použití Dean-Starkova odlučovače vody po dobu 2 hodin. Roztok se ochladí a zkoncentruje za sníženého tlaku. Predestilováním zbytku za tlaku 27 Pa se získá produkt ve formě žlutého oleje (81,3 g, 97% výtěžek), teplota varu 122 až 130 °C, který po ochlazení ztuhne.

Stupeň 2:

Příprava bis[μ-(acetato-O : O')]bis-3,5-dimethyl-2-[(fenylimino)methyl]-fenyl-C,N'dipaladia

Směs N-[(2,4-dimethylfenyl)methylen]benzenaminu (58,7 g, 0,28 molu) a octanu paladnatého (62,9 g, 0,28 molu) v kyselině octové (1 litr) se vaří pod zpětným chladičem za míchání pod dobu jedné hodiny. Po ochlazení na 50 °C se reakční směs přefiltruje gravitační filtrací a filtrát se vlije do vody (4 litry). Vodná směs se míchá přes noc a pak se přefiltruje. Oddělená pevná látka se promyje několika dávkami chladné vody, suší se na vzduchu několik hodin za odsávání a pak se suší ve vakuové sušárně (2 dny při 45 °C). Požadovaný produkt se získá jako žlutooranžová pevná látka (101,3 g, 97% výtěžek).

Stupeň 3:

Příprava 4'-fluor-3,3',5-trimethyl-1,1'-bifenyl-2-karboxaldehydu

Do jednolitrové tříhrdlé baňky vybavené magnetickou míchací tyčinkou, přívodem dusíku, kapací nálevkou (250 ml) a zpětným chladičem uzavřeným sušicí trubičkou se umístí hořčičkové hoblinky (4,5 g, 0,185 molu).

Zařízení, které se udržuje pod dusíkem, se zahřívá teplometem a pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti. V 300 ml etheru se rozpustí 5-brom-2-fluortoluen (35,0 g, 0,185 molu) a 40 ml vzniklého roztoku se přidá k hořčičkovým hoblinkám. Po mírném zahřívání teplometem, aby se zahájila reak-

ce, se zbytek etherového roztoku přidává takovou rychlostí, aby se udržel reflux (1 hodina). Směs se míchá dalších 30 minut pod refluxem a pak se ochladí na teplotu místnosti.

Mezitím se paladiový komplex (45,2 g, 0,06 molu) ze stupně 2 přidá do 1 litru toluenu umístěného v třílitrové tříhrdlé baňce. Vzniklá směs se intenzivně míchá a vaří pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny za použití Dean-Starkova odlučovače vody, aby se oddělily stopy vody. Směs se pod dusíkem ochladí na teplotu místnosti, přidá se trifenylfosfin (64,0 g, 0,24 molu) a směs se dalších 30 minut míchá. Grignardovo činidlo se přidává z kapací nálevky pomalým stálým proudem a reakční směs se 1 hodinu míchá. Po přidání 200 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové se směs další hodinu míchá a pak se přefiltruje. Oddělená pevná látka se promyje několika dávkami toluenu. Filtrát a promývací louhy se spojí a podrobí separaci. Toluén-etherový roztok se promyje 2 X 200 ml roztoku kuchyňské soli ve vodě a vysuší síranem hořečnatým. Po přefiltrování a odpaření filtrátu se získá černý olej (70 g), který se chromatografuje ve 120 mm koloně „Still“ (1,5 kg silikagelu o velikosti částic 38 až 63 μm) za použití směsi 40 % methylenchloridu v hexanu (objemově) jako elučního činidla. Zachytí se dvě frakce po 1000 ml a 20 frakcí po 500 ml. Čistý produkt je obsažen ve frakcích 5 až 14. Frakce 14 až 17 obsahují směs požadovaného aldehydu a 2,4-dimethylbenzaldehydu. Získá se 19 až 21 g spojeného produktu ve formě světle žluté pevné látky (70 % výtěžek); jedna skvrna chromatogramu v tenké vrstvě ($R_f = 0,30$ na silikagelové desce GF za použití směsi 40 % obj. methylenchloridu v hexanu), teplota tání 75 až 78 °C. Teplota tání přesublimovaného produktu je 78 až 80 °C.

Stupeň 4:

Příprava 3-(4'-fluor-3,3',5-trimethyl-1,1'-bifenyl)-2-yl/-2-propenalu

Do suché jednolitrové čtyřhrdlé baňky vybavené magnetickou míchací tyčinkou, přívodní trubičkou pro dusík, teploměrem, kapací nálevkou (uzavřenou sušicí trubičkou) a přepážkou se uvede roztok [Z]-1-ethoxy-2-tributylstannylethylenu (68,5 gramů, 0,19 molu) v suchém tetrahydrofuranu (200 ml), který se pak ochladí v lázni ze suchého ledu a acetonu. Během 25 minut se k roztoku pomocí injekční stříkačky nadávkuje n-butyllithium (1,48 molární roztok v hexanu, 130 ml, 0,19 molu). Výsledná směs se pod dusíkem míchá při -75 °C po dobu jedné hodiny. Pak se během jedné hodiny přikape roztok 4'-fluor-3,3',5-trimethyl-1,1'-bifenyl-2-karboxaldehydu (40,7 g, 0,168 molu) v tetrahydrofuranu (150 mililitrů) při -75 °C. Reakční směs se míchá

po dobu 10 minut, pak se chladicí lázeň odstaví a reakční směs se ještě míchá při teplotě místnosti po dobu 1 1/2 hodiny. Přidá se nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (150 ml) ve formě pomalého a stálého proudu a vzniklá směs se rozdělí mezi ether (500 ml) a vodu (500 ml). Po rozdělení vrstev se vodná fáze extrahuje 2× etherem. Etherové extrakty se spojí, promyjí chladnou vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří.

Zbýlý olej se vyjme do tetrahydrofuranu (200 ml), k roztoku se přidá 6 N kyselina chlorovodíková (25 ml) a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Směs se zředí chladnou vodou a extrahuje etherem (3×). Etherové extrakty se spojí, promyjí chladnou vodou a vodným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Po přefiltrování extraktu a odpaření se získá žlutohnědý olej (120 g), který se chromatografuje za použití 2,6 kg silikagelu (o velikosti částic 38 až 63 μm) umístěného v koloně „Still“. Eluce se provádí směsí methylenchloridu a hexanu (objemově 3:1) a zachytí se 21 frakcí, z nichž každá má objem 1 litr. Hlavní část produktu je obsažena ve frakcích 11 až 19. Po odpaření se olej vyjme do teplého hexanu (60 ml), k roztoku se přidají očkovací krystaly a ochladí se na teplotu místnosti. Získá se bílá krystalická pevná látka (20,6 g) o teplotě tání 82 až 85 °C. Frakce 9 a 10 se zpracují odděleně a poskytnou po překrystalování z hexanu dalších 3,6 gramů produktu. Celkové množství je tedy 24,2 g (54 % výtěžek).

Stupeň 5:

Příprava methyl-(E)-7-[4'-fluor-3,3',5-trimethyl(1,1'-bifenyl)-2-yl]-5-hydroxy-3-oxo-6-heptenoátu

Methylacetoacetát (12,31 g, 0,106 molu) se přikapává k míchané suspenzi natriumhydridu (50 % olejová suspenze) (5,09 g, 0,106 molu) v suchém tetrahydrofuranu (180 ml) při 0 °C (vnitřní teplota, teplota se udržuje na 10 °C) a pod dusíkem. Výsledný roztok se smíchá při 0 °C po dobu 15 minut a pak se k němu prostřednictvím injekční stříkačky během 20 minut přikape 1,40 M roztok n-butyllithia v hexanu (78,7 ml, 0,106 molu). Směs se míchá 20 minut při 0 °C, lázeň se nahradí lázní ze suchého ledu a acetonu a v míchání se pokračuje dalších 5 minut. Pak se přikapává roztok 3-[4'-fluor-3,3',5-trimethyl(1,1'-bifenyl)-2-yl]-2-propenal (26,5 g, 0,099 molu) v suchém tetrahydrofuranu (150 mililitrů) po dobu 15 minut takovou rychlostí, aby se teplota udržovala při 10 °C. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě 0 °C a pak se rozloží pomalým přidáním 6 N kyseliny chlorovodíkové (45 ml). Směs se zředí vodou (300 ml) a extrahuje 3× etherem. Etherové extrakty se spojí, promyjí chladnou vodou a vodným roztokem chloridu sodného,

vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří. Jako produkt se získá žlutý olej (38 g); jedna velká skvrna na chromatogramu v tenké vrstvě (silikagel GF) při $R_f=0,49$ (5 % roztok acetonu v methylenchloridu).

Stupeň 6

Příprava methyl-(E)-7-[4'-fluor-3,3',5-trimethyl(1,1'-bifenyl)-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoátu

Natriumtetrahydridoborát (1,92 g, 0,0507 molu) se po částech během 10 minut přidává za míchání k chladnému roztoku (0 °C) methyl-(E)-7-[4'-fluor-3,3',5-trimethyl(1,1'-bifenyl)-2-yl]-5-hydroxy-3-oxo-6-heptenoátu (37,5 g) v methanolu (400 ml). Čirá reakční směs se míchá 15 minut při 0 °C a pak se zředí vodou (300 ml). Směs se okyselí 12 N kyselinou chlorovodíkovou (22 ml), přičemž se teplota směsi udržuje chlazením ledovou lázní pod 10 °C. Směs se extrahuje etherem (3× 250 ml), etherové extrakty se spojí, promyjí chladnou vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří na viskózní olej (38 g). Produkt vykazuje jednu hlavní skvrnu na chromatogramu v tenké vrstvě (silikagel GF), $R_f=0,21$ (10 % roztok acetonu v methylenchloridu).

Stupeň 7:

Příprava ($\pm$)trans (E)-6-[2-[4'-fluor-3,3',5-trimethyl(1,1'-bifenyl)-2-yl]ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-onu

Roztok methyl-(E)-7-[3'-fluor-3,3',5-trimethyl(1,1'-bifenyl)-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoátu (37,7 g, 0,0976 molu) a 1 N hydroxid sodný (100 ml, 0,10 molu) v methanolu (150 ml) se míchá 15 minut při teplotě místnosti. Po odstranění methanolu odpařením (30 °C) se reakční směs zředí vodou (600 ml), okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje etherem (3× 300 ml). Etherové extrakty se spojí, promyjí chladnou vodou, vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří. Získá se žlutooranžový olej (37 g).

Roztok surové olejovité diolkyseliny v toluenu (300 ml) se jednu hodinu vaří pod zpětným chladičem za použití Dean-Starkova odlučovače vody. Odpařením se získá žlutý olej (37 g), což je směs cis a trans laktonu. Surový produkt se chromatografuje ve 140 milimetrové koloně „Still“ (silikagel o velikosti částic 38 až 63 μm) za použití 10% roztoku acetonu v methylenchloridu (objemově) jako elučního činidla. Zachytí se tři frakce po jednom litru a 25 frakcí po 500 ml a pak se v eluci pokračuje za použití 20% roztoku acetonu v methylenchloridu. Zachy-

tí se 6 jednolitrových frakcí, které obsahují převážně cis racemát (84 %). Frakce 12 až 15 (po 500 ml) se spojí a odpaří. Získá se bledě žlutý olej (90 % čistota podle HPLC). Olej se překrystaluje ze směsi diethylether-hexan a získá se pevná látka (5 g), o teplotě tání 115 až 117 °C. Frakce 16 až 25 se spojí a odpaří, čímž se získá bledě žlutý olej (12 g), který je tvořen směsí trans a cis racemátu v poměru 6 : 4.

Tato směs (12 g) se znovu chromatografuje ve dvou šaržích (za použití Waters Prep LC500). Dělení se provádí na dvou sloupcích (prep PAK-500) zapojených v sérii. Eluce se provádí směsí aceton-methylenchlorid (objemově 1 : 9). Za použití recyklační techniky se získá trans isomer (5 g) a cis racemát (4 g). Vzorky trans racemátu získané při dvou chromatografických separacích se spojí a získá se bílá krystalická pevná látka (10 gramů) o teplotě tání 115 až 117 °C. Všechny cis frakce z chromatografie a separace (Waters) se spojí. Získá se 9 g produktu, který po stání vykřystaluje.

Stupeň 8:

Příprava (3R,5S)-N-[(S)-alfa-methylbenzyl]-7-[4'-fluor-3,3',5-trimethyl(1,1'-bifenyl)-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenamidu

Roztok ($\pm$)-trans-(E)-6-[2-[4'-fluor-3,3',5-trimethyl(1,1'-bifenyl)-2-yl]ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-onu (10 g, 28,2 mmol) a (S)-(-)- α -methylbenzylaminu (36,35 ml, 34,17 g, 282 mmol) v tetrahydrofuranu (35 ml) se pod dusíkem míchá za mírného refluxu po dobu 18 hodin. Pak se reakční směs ochladí, zředí diethyletherem (400 ml) a postupně promyje vodou (2 $\times$ 200 ml), 3 N kyselinou chlorovodíkovou (2 $\times$ 300 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (2 $\times$ 200 ml), vysuší síranem hořečnatým a přefiltruje. Filtrát se odpaří a jako zbytek se získá směs intermediárních diastereomerických amidů ve formě světle jantarově zbarvené pryskyřice.

Pryskyřice, získaná jako zbytek se digeruje do diethyletheru (100 ml) a k vzniklému roztoku se přidává hexan tak dlouho, dokud se roztok nezakalí. Pak se k roztoku přidají očkovací krystaly a směs se ochladí na 0 °C. Filtrací se oddělí pevná látka (1,5 g), která má teplotu tání 110 až 112 °C. Filtrát se odpaří na pryskyřici (12 g).

Tato směs diastereometrických amidů se chromatografuje (na Waters prep LC 500).

Dělení směsi se provádí na dvou sloupcích (prep PAK 500/silika) zapojených v sérii. Eluce se provádí směsí methylenchloridu a acetonu (80 : 20 obj./obj.). Směs se rozdělí a dělení se provádí ve dvou oddělených separacích. Za použití recyklační techniky se získají dva diastereoizomery 1) (4,5 g, teplota tání 110 až 112 °C) a 2) (3,5 g, 62,6 % teorie, teplota tání 86 až 89 °C). Sloučenina 2), která je podle vysokotlaké chromatografie v kapalně fázi (HPLC) z 99% čistá, je požadovaným diastereoizomerem. Matečné louhy z rekrystalizace sloučeniny 2) se spojí (1,9 g, 85 % sloučeniny 2)).

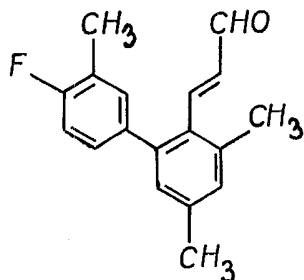
Stupeň 9:

Příprava (+)-(4R,6S)-(E)-6-[2-[4'-fluor-3,3',5-trimethyl(1,1'-bifenyl)-2-yl]-ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-onu

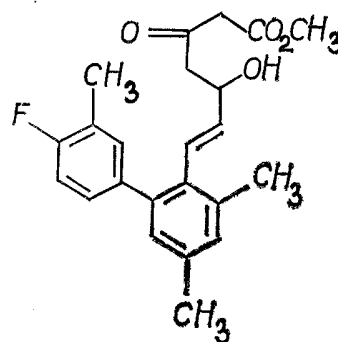
Roztok N-[(S)- α -methylbenzyl]-7-[4'-fluor-3,3',5-trimethyl(1,1'-bifenyl)-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenamidu (3,5 g, 7,35 mmol), tj. diastereoizomeru 2) ze shora uvedeného stupně 8, v diethyletheru (300 ml) obsahující 1 N hydroxid sodný (44 ml, 44 mmol) a vodu (44 ml) se vaří pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře po dobu 14 hodin. Pak se rozpouštědlo za vakua odstraní (40 °C). Zbytek se rozpustí v ledové vodě (300 ml) a diethyletheru (500 ml) a pak se k vzniklému roztoku za míchání a chlazení na 0 °C pomalu přidává 3 N kyselina chlorovodíková (50 ml). Organická vrstva se oddělí a postupně promyje ledově chladnou 1 N kyselinou chlorovodíkovou (200 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (2 $\times$ 200 ml), vysuší síranem hořečnatým a přefiltruje. Po odpaření rozpouštědla za vakua se zbytek rozpustí v toluenu (500 ml) a refluxuje za použití Dean-Starkova odlučovače vody po dobu 2 hodin. Odpařením se získá žlutý olej, který se chromatografuje na 50 mm sloupci silikagelu o velikosti částic 38 až 63 μ m v koloně „Still“. Jako elučního činidla se použije směs acetonu a methylenchloridu (10 : 90, objemově) a zachycují se 10 ml frakce. Produkt je obsažen ve frakcích 19 až 31. Následující frakce jsou mírně znečištěny cis laktone. Frakce, které nejsou úplně čisté, se spojí po odpaření se obohatí krystalizací ze směsi diethyletheru a hexanu. Celkový výťažek je 1,6 g, 61 %. Produkt je podle HPCL čistý (99,99 %) a má teplotu tání 87 až 89 stupňů Celsia. $[\alpha]_D^{25} + 40,56^\circ$ (C=1,075, CHCl₃).

PREDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy (+)-(4R,6S)-(E)-6-[2-[4'-fluor-3,3',5-trimethyl-(1,1'-bifenyl)-2-yl]ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-onu podle patentu č. 219 921, vyznačující se tím, že se dianion esteru octové kyseliny kondenzuje s aldehydem vzorce



za vzniku sloučeniny vzorce



ketoskupina se redukuje na hydroxyskupinu,

zmýdelní se esterová skupina, provede se laktonisace a oddělí se cis a trans racemáty, připraví se diastereometrické α -methylenzylamidy trans racemátu a oddělí se diastereomery a

hydrolyzuje se diastereomer obsahující produkt $(\pm)$ -trans enantiomer a provede se laktonizace.