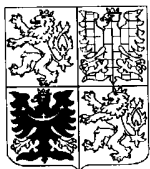


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.08.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.08.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/151610**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.12.2001**
(Věstník č. 12/2001)

(21) Číslo dokumentu:

2000 -3159

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. C1. ⁷ :

C 07 D 405/12

C 07 D 309/08

//(C 07 D 405/12, C 07 D 309:08, C 07 D 233:64)

(71) Přihlašovatel:
PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:
Norris Timothy, Groton, CT, US;
Hnatow Megan Elizabeth, Charlestown, MA, US;

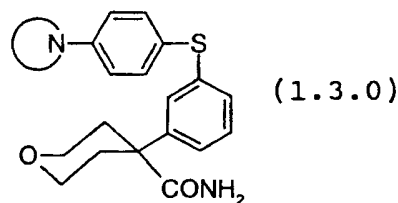
(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Způsob výroby inhibitorů 5-lipoxygenasy s
různými heterocyklickými systémy**

(57) Anotace:

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce 1.3.0, kde zbytek vzorce 1.3.1 představuje elektronově deficitní monocyklickou nebo benzoanelovanou bicyklickou N-heterocyklickou skupinu obsahující dva atomy dusíku, při němž se připraví reakční směs sestávající z tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu a elektronově deficitního monocyklického nebo benzoanelovaného bicyklického N-heterocyklu obsahujícího dva atomy dusíku v aprotickém rozpouštědle; za přítomnosti hydroxidu sodného nebo draselného; popřípadě za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, zejména kvarterní amoniové soli nebo fosfoniové soli; načež se tato reakční směs zahřívá pod atmosférou dusíku. v přednostním provedení je aprotickým rozpouštědlem dimethylsulfoxid, silnou bází v pevné formě hydroxid sodný ve formě prášku nebo pelet, a katalyzátorem fázového přenosu tetra-n-butylamoniumchlorid (TBAC). Východí látka, tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]-fenyl-2H-pyran-4-karboxamid se vyrobí tak, že se tetrahydro-4-(3-bromfenyl)-2H-pyran-4-nitril a 4-fluorothiofenyl nechají reagovat v rozpouštědle sestávajícím z alifatického alkoholu s přímým nebo rozvětveným řetězcem; za přítomnosti silné báze sestávající z hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného; za přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodového kovu, který zahrnuje komplex palladia; a dále za přítomnosti pomocného ligandu, který zahrnuje bidentátní, chirální, osově

nesymetrickou aromatickou sloučeninu.



01-2153-00-Ma

Způsob výroby inhibitorů 5-lipoxxygenasy s různými heterocyklickými systémy

Oblast techniky

Vynález se týká způsobů výroby sloučenin typu sloučeniny vzorce 1.0.0 uvedeného dále, z nichž některé jsou známé a některé nové, a některé nejsou veřejným vlastnictvím, jelikož je nelze získat za použití o sobě známých způsobů. Všechny tyto sloučeniny však vykazují biologickou aktivitu inhibitorů 5-lipoxxygenasy.

Dosavadní stav techniky

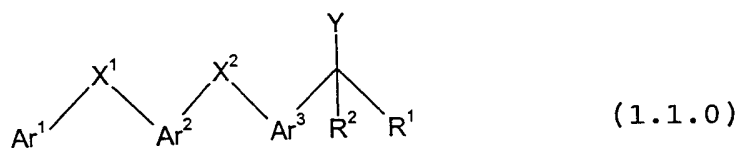
Tato přihláška souvisí s ještě nevyřízenou US patentovou přihláškou č. 09/207 342, podanou 8. prosince 1998, která je vyloučenou přihláškou z US přihlášky č. 09/020 014, podané 6. února 1998, nyní US patentu č. 5 883 106, který je pokračováním US přihlášky č. 08/809 901, podané 29. května 1995, nyní opuštěné, nárokuje prioritu z přihlášky PCT/JP94/01747, podané 18. října 1994, nyní opuštěné, a paragrafem 371 přihlášky PCT/IB95/00408, podané 29. května 1995, nyní zaniklé, a zveřejněné jako WO96/11911 25. dubna 1996, která popisuje inhibitory 5-lipoxxygenasy užitečné při léčení zánětlivých chorob a alergií. V těchto dokumentech je popsáno několik způsobů výroby inhibitorů 5-lipoxxygenasy, avšak na základě žádného z těchto způsobů by odborník v tomto oboru nebyl schopen odvodit zlepšený způsob podle tohoto vynálezu.

Tato přihláška také souvisí s ještě nevyřízenou US přihláškou č. 60/113 221, podanou 22. prosince 1998, která popisuje nový způsob výroby methylsulfonátu amidu 4-{3-[4-

-(2-methylimidazol-1-yl)fenylsulfanyl]fenyl}tetrahydropyran-4-karboxylové kyseliny, který však není stejný jako způsob podle tohoto vynálezu.

Dále tato přihláška souvisí s dosud nevyřízenými přihláškami podanými ve stejný den jako tato přihláška, které se rovněž týkají způsobů výroby inhibitorů 5-lipoxygenasy s různými heterocyklickými kruhovými systémy a některé jejich procesní prvky jsou společné se způsobem podle tohoto vynálezu.

Ve WO 96/11911 je popsána třída nových sloučenin účinných jako inhibitory aktivity enzymu 5-lipoxygenasy. Tyto sloučeniny odpovídají obecnému vzorci 1.1.0



kde

Ar^1 představuje heterocyklický zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího imidazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, indolyl, indazolyl a benzimidazolyl, který je k X^1 vázán prostřednictvím kruhového atomu dusíku a je substituován 0 až 2 substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku

a dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí;

x^1 představuje přímou vazbu nebo alkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

Ar^2 představuje fenylenskupinu, která je substituována 0 až 2 substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem a alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem;

x^2 představuje skupinu vzorce $-A-X-$ nebo $-X-A-$, kde A představuje přímou vazbu nebo alkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a X představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylskupinu nebo sulfonylskupinu;

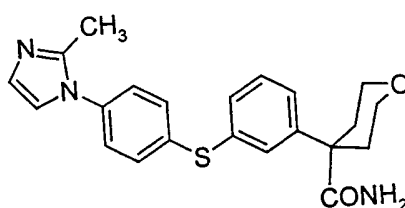
Ar^3 představuje fenylenskupinu, pyridylenskupinu, thienylenskupinu, furylenskupinu, oxazolylenskupinu nebo thiazolylenskupinu substituovanou 0 až 2 substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí;

R^1 a R^2 představuje každý alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-D^1-Z-D^2-$, která spolu s atomem uhlíku, k němuž je připojena, představuje kruh se 3 až 8 atomy, kde D^1 a D^2 představuje každý alkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a Z představuje přímou vazbu nebo oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylskupinu, sulfonylskupinu nebo vinylenskupinu, přičemž D^1 a D^2 jsou popřípadě substituovány alkylskupinami s 1 až 3 atomy uhlíku; a

Y představuje skupinu obecného vzorce $CONR^3R^4$, CN , $C(R^3)=N-OR^4$, $COOR^3$, COR^3 nebo $CSNR^3R^4$, kde R^3 a R^4 představuje každý atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Ve sloučeninách definovaných výše alkylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná halogenem představuje přednostně trifluormethylskupinu a alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná halogenem představuje přednostně trifluormethoxyskupinu. Přednostní skupinu těchto sloučenin tvoří sloučeniny, kde Ar^2 představuje 1,4-fenylenskupinu a Ar^3 představuje 1,3-fenylenskupinu nebo 5-fluor-1,3-fenylenskupinu. Z této skupiny přednostních sloučenin se zvláště ní přednost dává sloučeninám, kde Ar^1 představuje 2-alkylimidazolylskupinu; X^1 představuje přímou vazbu; a Y představuje skupinu $CONH_2$; a sloučeninám, kde Ar^1 představuje pyrrolylskupinu; X^1 představuje skupinu CH_2 ; a Y představuje skupinu $CONH_2$.

Z výše popsané třídy inhibičních sloučenin se dává přednost zejména sloučenině vzorce 1.0.0

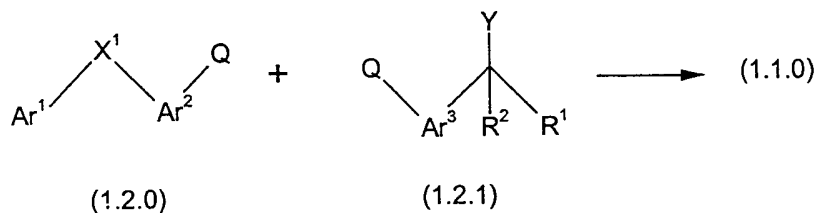


(1.0.0)

Sloučeniny, které inhibují účinek enzymu lipoxygenasy jsou užitečné při léčení nebo zmírňování zánětlivých chorob, alergií a kardiovaskulárních chorob u savců, včetně člověka. Enzymatická aktivita lipoxygenasy se vyskytuje jako součást kaskády arachidonové kyseliny. Kyselina arachidonová je biologickým prekursorem několika skupin biologicky aktivních endogenních metabolitů. Prvním stupněm metabolismu kyseliny arachidonové je uvolňování této kyseliny z membránových fosfolipidů působením fosfolipasy A₂. Kyselina arachidonová se potom metabolizuje buď (i) působením cyklooxygenasy za vzniku prostaglandinů, včetně prostacyklinu, a thromboxanů, (ii) nebo působením lipoxygenasy za vzniku hydroperoxomastných kyselin, které se mohou dále převádět na leukotrieny.

Leukotrieny jsou vysoce účinné látky, které vykazují celou řadu biologických účinků. Například peptidoleukotrieny, (LTC₄, LTD₄ a LTE₄) jsou důležitými bronchokonstriktory a vasokonstriktory a také způsobují extravasaci plasmy zvýšením kapilární propustnosti. LTB₄ je účinné chemotaktické činidlo zvyšující infiltraci a degranulaci leukocytů na místě zánětu. Účast leukotrienů je předpokládána u řady chorobných stavů člověka, jako je asthma, obstruktivní choroba dýchacích cest, alergická rhinitis, rheumatoidní arthritida, dna, psoriasis, atopická dermatitis, syndrom respiračního distresu u dospělých (ARDS), zánětlivá choroba střev (například Crohnova choroba). Od jakéhokoliv činidla, které inhibuje působení lipoxygenasy, a v důsledku toho i produkci leukotrienů, se očekává významná terapeutická hodnota při léčbě akutních a chronických zánětlivých stavů. Viz Masamune a Melvin, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 24, 71 až 80 (1989). Konkrétní inhibitory lipoxygenasy jsou popsány v EP 0 462 830, EP 0 505 122 a EP 0 540 165.

Ve výše uvedené WO 96/39408 je popsáno několik způsobů výroby inhibitorů lipoxxygenasy. Jako příklad je možno uvést způsob výroby, při němž se kopuluje sloučenina obecného vzorce 1.2.0 a sloučenina obecného vzorce 1.2.1, který lze znázornit následujícím schematem



kde Ar^1 představuje 2-methylimidazol-1-ylskupinu; X^1 představuje přímou vazbu; Ar^2 a Ar^3 oba představují fenylenskupinu; Y představuje skupinu CN; a R^1 a R^2 jsou brány dohromady za vzniku 3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu, X^2 představuje síru, což vede ke vzniku thioetheru, který se připravuje reakcí dvou vytěsnitelných skupin Q za přítomnosti thiomocoviny a vhodného katalyzátoru, jako tetrakis-(trifenylfosfin)palladia(0) a redukčního činidla, například natriumkyanborhydridu. Viz Chem. Lett., 1379 až 1380 (1986) a US 5 883 106 a US 5 883 106 uvedený výše. Jako vhodná vytěsnitelná skupina Q se uvádí halogen nebo sulfonyloxy-skupina.

Pro snazší a úplnější pochopení způsobu podle tohoto vynálezu a jeho vztahu k dosavadnímu stavu techniky je dále uvedeno schema syntézy 10.0.0, které zjednodušeně znázorňuje průběh reakčních stupňů a pomocí konkrétních příkladů demonstruje parametry tohoto způsobu.

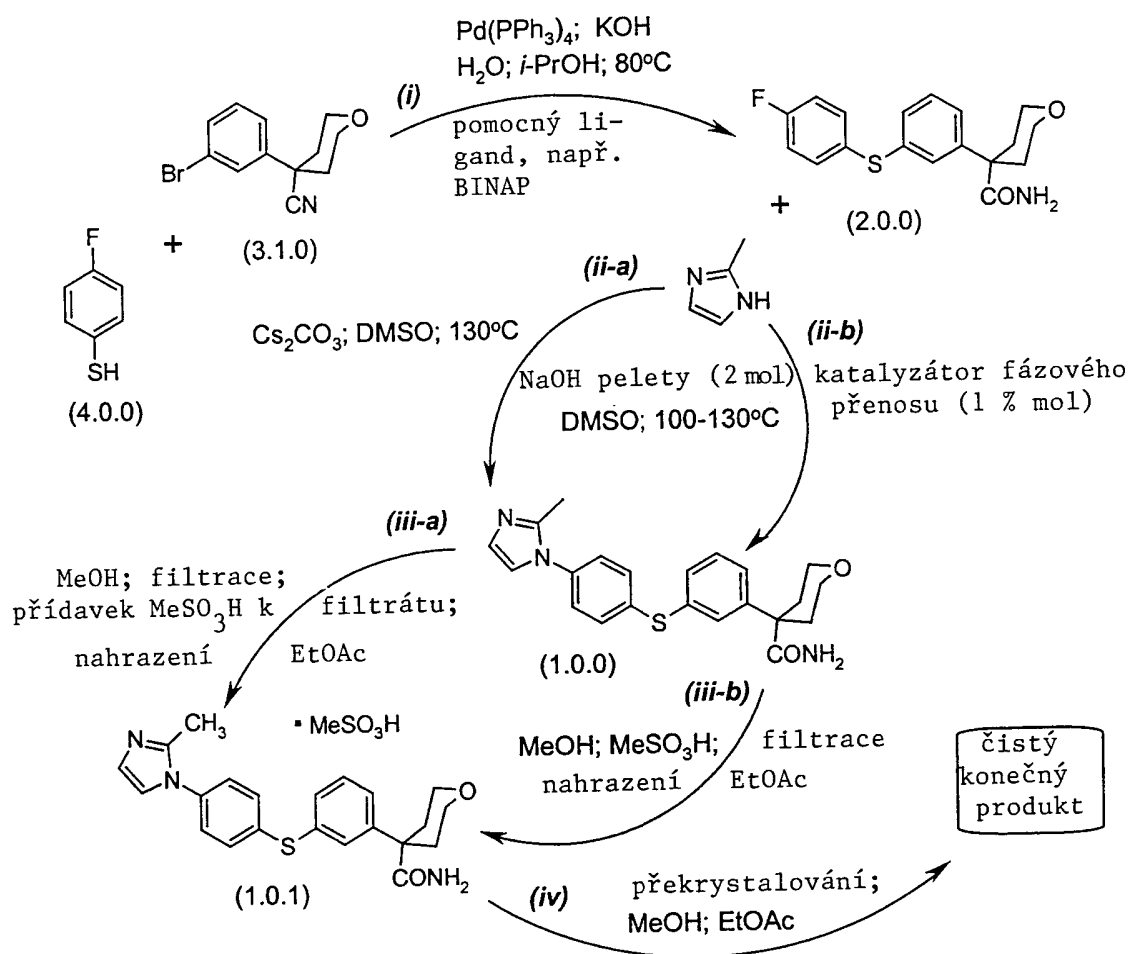
Z tohoto schematu syntézy vyplývá, že první stupeň způsobu podle vynálezu zahrnuje tvorbu thioetheru za použití alkylthiodehalogenačního postupu, který je obdobou William-

sonovy reakce pro alkoxydehalogenaci. Tento stupeň je katalyzován katalyzátorem obsahujícím palladium, kterého se používá spolu s látkou ze zvláštní třídy bidentátních pomocných ligandů, například BINAP.

Oba dva stupně, které následují po provedení výše popsaného prvního stupně, je možno provádět alternativními způsoby. Druhý stupeň, v němž například dojde k navázání 2-methylimidazol-1-ylskupiny vytěsněním atomu fluoru, lze provádět dvěma způsoby, které jsou ve schematu syntézy označeny jako ii-a a ii-b. První z nich zahrnuje použití uhličitanu cesného, Cs_2CO_3 , a druhý zahrnuje použití pevného hydroxidu sodného, NaOH , a popřípadě katalytického množství uhličitanu cesného, Cs_2CO_3 nebo katalyzátoru fázového přenosu, jako TBAC.

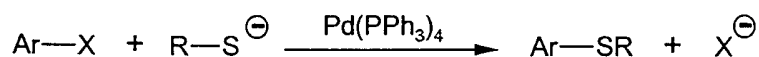
Třetí stupeň zahrnuje dva různé přístupy k výrobě methansulfonátové soli. Tyto přístupy jsou ve schematu označeny jako iii-a a iii-b. Čistý konečný produkt se získá ve stupni iv.

S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 0 . 0



Z dosavadního stavu techniky je známo, že sloučeniny typu sloučeniny vzorce 1.0.0 je možno vyrábět způsobem, při němž se na úvod využívá palladiem katalyzované nukleofilní substituce arylhalogenidů thiolátovými anionty nebo thioly jako takovými. Jako při Williamsonově reakce, která je obecně nejlepším způsobem výroby jak nesymetrických, tak i symetrických etherů, se výtěžky zlepší za použití katalyzátorů fázového přenosu. Podrobný popis způsobu použití katalýzy fázového přenosu při přípravě sloučenin obsahujících síru je uveden například ve Weber; Gokel, Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis, Springer; New York, 221 až 233 (1977). Další podrobnosti o úvodním stupni takového způsobu lze nalézt v Migita et al., Bull. Chem.

Soc. Japan, 53, 1385 až 1389 (1980). Tento úvodní stupeň je možno znázornit následujícím reakčním schematem:



kde X představuje jod nebo brom a R představuje fenylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Technická literatura obsahuje řadu popisů, které se týkají syntézy katalyzované palladiem. Viz například Brocato et al., Tetrahedron Lett. 33, 7433 (1992), kde je popsáno vytvoření kruhu založené na palladiem, zejména tetrakis(trifenylfosfin)palladiem katalyzované reakci bifunkčních aromatických sloučenin s terminálními alkyny a oxidem uhelnatým, které vyžadují jak katalyzátor na bázi palladia v oxidačním stavu 0, tak katalyzátor na bázi dvojmocného palladia.

V Arcadi et al., Tetrahedron Lett. 34, 2813 (1993) je popsána syntéza 2,3,5-trisubstituovaných furanů z aryl-halogenidů a 2-propargyl-1,3-dikarbonylových sloučenin za přítomnosti tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a uhličitane draselného. Bylo pozorováno, že povaha báze silně ovlivňuje průběh reakce.

V McClure a Danishefsky, J. Am. Chem. Soc. 115, 6094 až 6100 (1993) je popsána syntéza 1,5-epoxybenzazocinových kongenerů v 90% výtěžku, při níž se používá katalytického tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) v acetonitrilu obsahujícím triethylamin.

V Nuss et al., J. Am. Chem. Soc. 115, 6991 až 6992 (1993) je popsána syntéza neokarzinostatinových chromoforových analogů za použití katalytického tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) v tetrahydrofuranu a alkynylstannanových činidel.

V Paquette a Astles, J. Org. Chem., 58, 165 až 169 (1993) je popsána syntéza furanocembranolidů s prodlužováním postranního řetězce prostřednictvím palladiem(0) katalyzované kopulace k vinylstannanu prováděné v refluxujícím benzenu nebo dimethoxyethanu. O reakci se uvádí, že je závislá na rozpouštědle, přičemž změna na chloroform je zvláště výhodná.

Použití ligandů s palladiovými katalyzátory je v technické literatuře rovněž popsáno, viz například Bäckvall, "Metal-Mediated Additions to Conjugated Dienes", Advances in Metal-Organic Chemistry, 1, 135 až 175 (1989). V této publikaci je popsáno použití menthyl- a neomenthyl-difenylfosfinových komplexů, které vede k nízkosymetrické indukci při palladiem katalyzované hydrosilylaci cyklopentadienu a cyklohexadienu.

Technická literatura také obsahuje řadu popisů, které se kromě použití palladia týkají použití jiných přechodových kovů pro katalýzu reakcí. Viz například Takagi, Chemistry Letters, 2221 až 2224, 1987, kde je popsáno použití komplexních sloučenin niklu(0) a palladia(0), jako katalyzátorů při syntéze diarylsulfidů z arylhalogenidů a aromatických thiolů.

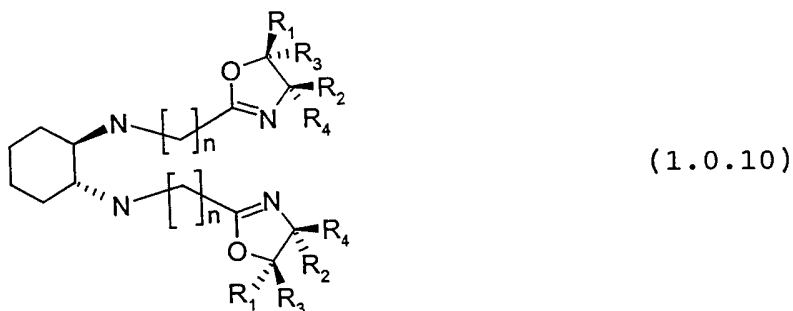
Zvláště důležitým aspektem způsobů výroby podle tohoto vynálezu je použití konkrétní třídy pomocných ligandů spolu s katalyzátorem na bázi přechodového kovu obsahujícím palladium, kterého se používá ve stupni (i). Jako příklad takového pomocného ligandu je možno uvést BINAP. Takové organické ligandy řídí sterický průběh reakce, která je katalyzována katalyzátorem, s nímž je takový organický ligand asociován. Takovou enantioselektivní katalýzou lze v případě použití 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl-rutheniumacetátu [BINAP-Ru(OAc)₂] při asymetrické redukci

β -ketoesterů dosáhnout velmi vysokých hodnot enantiomerního nadbytku (ee), například nad 98% (viz Noyori et al., J. Am. Chem. Soc. 109, 5856, 1987).

Za použití katalyzátorů odvozených od BINAP byly provedeny asymetrické hydrogenace a jiné organické reakce: viz US 4 691 037; US 4 739 084; US 4739 085; 4 764 629; US 4 994 607; a US 4 766 277. Jako zveřejněné patentové přihlášky a odkazy na technickou literaturu, které se týkají enantioselektivních reakcí za použití ligandu BINAP je možno například uvést:

Wu, et al., *Tetrahedron Letters* **34**(37), 5927-5930 (1993); Wu, et al., *Tetrahedron Letters* **33**, 6331-6334 (1992); Tani, et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 600 (1982); Tani, et al., *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **24**(3), 217-219 (1985); Naruta, et al., *Tetrahedron Letters* **28**, 4553-4556 (1987); Hodgson, et al., *J. Organomet. Chem.* **325**, 627-630 (1987); Hayashi et al., *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 5579-5581 (1988); Hayashi et al., *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 3426-3428 (1989); Kollar, et al., *J. Molecular Catalysis* **67**, 191-198 (1991); Collman, et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 428 (1993); Murakami, et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **65**, 3094-3102 (1992); Yamaguchi, et al. *Tetrahedron Asymmetry* **2**(7), 663-666 (1991); Burgess, et al., *Tetrahedron Asymmetry* **2**(7), 613-621 (1991); Ozawa, et al., *Tetrahedron Letters* **34**(15), 2505-2508 (1993); Ozawa, et al., *Tetrahedron Letters* **33**(11), 1485-1488 (1992); Ozawa, et al., *Chemistry Letters* 2177-2180 (1992); Kagechika, et al., *J. Org. Chem.* **56**, 4093-4094 (1991); Sakamoto, et al., *Tetrahedron Letters* **33**, 6845-6848 (1992); Brunner, et al., *J. Organometallic Chem.* **456**, 71-75 (1993); Trost et al., *J. Amer. Chem. Soc.* **102**, 7932-7934 (1980); Miyashita, et al., *Tetrahedron* **40**(8), 1245-1253; Waldman, et al., "Selectivity in Catalysis," M. E. Davis a S. L. Snib, Eds., ACS Symposium Series 517 (1993); Ozawa, et al., "Selectivity in Catalysis," M. E. Davis a S. L. Snib, Eds., ACS Symposium Series 517 (1993); Chan, et al., "Selectivity in Catalysis," M. E. Davis a S. L. Snib, Eds., ACS Symposium Series 517 (1993); Durina, et al., "Homogeneous Catalysis By the Optically Active Complexes of Transition Metals and Its Application In the Synthesis of Bioactive Molecules," *J. Org. Chem. USSR* **28**, 1547-1600 a 1913-1971; WO 90/15790; a WO 92/09552.

Byly vyvinuty nové ligandy pro použití s komplexními sloučeninami přechodových kovů, které mohou představovat vhodnou náhradu za BINAP a podobné ligandy. Nová třída amin-oxazolinových ligandů pro praktickou asymetrickou syntézu je například popsána ve WO 99/24410 a spadají do ní ligandy, jako je sloučenina vzorce 1.0.10

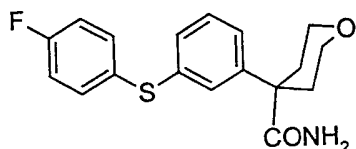


Žádný z výše citovaných dokumentů však nepopisuje ani nenavrhuje konkrétní způsoby výroby podle tohoto vynálezu, které jsou snadné, efektivní a zároveň poskytují přijatelné výtěžky, které byly dosud nedostupné.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou způsoby výroby, přičemž řada konečných produktů těchto způsobů jsou známé sloučeniny, u nichž byla prokázána užitečnost inhibitorů 5-lipoxxygenasy. Kromě toho je předmětem vynálezu řada jiných konečných produktů těchto způsobů, které až dosud nebyly známy, jelikož před tím, než byly vyvinuty způsoby podle tohoto vynálezu, byly synteticky nedostupné. Tyto nové konečné produkty jsou také užitečné jako inhibitory 5-lipoxxygenasy, jak je popsáno v dalším textu. Všechny uvedené způsoby výroby podle vynálezu jsou souhrnně uvedeny v bezprostředně následujících odstavcích.

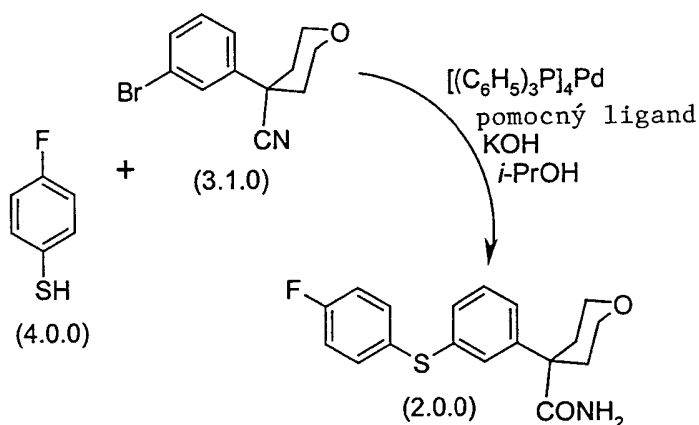
Klíčovým meziproduktem, kterého se využívá při způsobu podle vynálezu je tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)-thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamid vzorce 2.0.0



(2.0.0)

Vynález se tedy týká způsobu výroby sloučeniny vzorce 2.0.0, který lze znázornit následujícím schematem syntézy 10.0.1

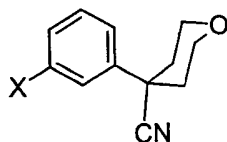
S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 0 . 1



jehož podstata spočívá v tom, že se

(a) připraví reakční směs sestávající ze

(1) tetrahydro-4-(3-brom nebo jod-fenyl)-2H-pyran-4-nitrilu obecného vzorce 3.0.0

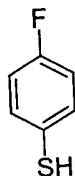


(3.0.0)

14.09.01

kde X představuje brom nebo jod a

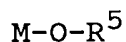
(2) 4-fluorthiofenolu vzorce 4.0.0



(4.0.0)

(3) v rozpouštědle sestávajícím z alifatického alkoholu s řetězcem přímým nebo rozvětveným a 2 až 7 atomy uhlíku, popřípadě ve formě vodné směsi; přičemž v přednostním provedení je takovým alkoholem sekundární alkohol zvolený ze souboru sestávajícího z isopropylalkolu, sek.butanolu, isopentanolu a 2-heptanolu, popřípadě ve formě vodné směsi takového sekundárního alkoholu;

(4) za přítomnosti silné báze obecného vzorce 5.0.0



(5.0.0)

kde

M představuje alkalický kov, prvek ze skupiny 1/Ia, zvolený ze souboru sestávajícího z lithia, Li; sodíku, Na; draslíku, K; rubidia, Rb; a cesia, Cs; a

R^5 představuje vodík, H; nebo alkylskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku;

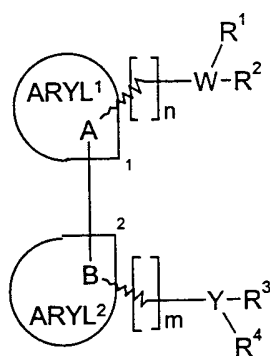
přednostně členu zvoleného ze souboru sestávajícího z hydroxidu lithného, LiOH; hydroxidu sodného, NaOH; hydroxidu draselného, KOH; hydroxidu rubidného,

RbOH; hydroxidu cesného, CsOH; methoxidu lithného, LiOCH₃; methoxidu sodného, NaOCH₃; methoxidu draselného, KOCH₃; methoxidu rubidného RbOCH₃; methoxidu cesného, CsOCH₃; ethoxidu lithného, LiOCH₂CH₃; ethoxidu sodného, NaOCH₂CH₃; ethoxidu draselného, KOCH₂CH₃; ethoxidu rubidného RbOCH₂CH₃; ethoxidu cesného, CsOCH₂CH₃; terc.butoxidu lithného, LiOC(CH₃)₃; terc.butoxidu sodného, NaOC(CH₃)₃; terc.butoxidu draselného, KOC(CH₃)₃; terc.butoxidu rubidného, RbOC(CH₃)₃; a terc.butoxidu cesného, CsOC(CH₃)₃; včetně směsí výše uvedených sloučenin;

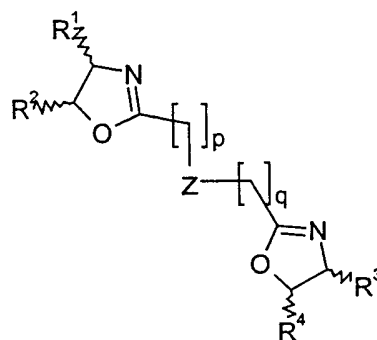
- (5) za přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodového kovu, který zahrnuje komplex palladia, který je přednostně zvolen ze souboru sestávajícího z
- tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0),
 $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$;
 tetrakis(methyldifenylfosfin)palladia (0),
 $[(C_6H_5)_2PCH_3]_4Pd(0)$;
 trans-dichlorbis(methyldifenylfosfin)palladia(II),
 $[(C_6H_5)_2PCH_3]_2PdCl_2$;
 aduktu dichlorbis[methylenbis(difenylfosfin)]dipalladium-dichlormethan;
 dichlorbis(trifenylfosfin)palladia(II),
 $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$;
 aduktu tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-chloroform; $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_3Pd_2 \cdot CHCl_3$;
 bis(dibenzylidenaceton)palladia(0),
 $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$;
 komplexu [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]dichlorpalladia(II) s dichlormethanem;
 bis[1,2-bis(difenylfosfino)ethan]palladia(0); a
 dimerního chloridu (π -allyl)palladnatého;

a dále

- (6) za přítomnosti pomocného ligandu pro katalyzátor na bázi přechodového kovu, který zahrnuje komplex palladia, přičemž tímto ligandem je bidentátní, chirální, osově nesymetrická aromatická sloučenina obecného vzorce 5.5.0 nebo 5.5.1



(5.5.0)



(5.5.1)

přičemž

ve sloučenině obecného vzorce 5.5.0

W a Y představují oba fosfor nebo dusík, nebo brány dohromady s R^1 , R^2 , R^3 a R^4 představují hydrogenfosfát;

m a n představují nezávisle číslo 1 nebo 2;

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; fenylskupiny; naftylskupiny; bifenylskupiny; tolylskupiny; furylskupiny; pyrrolylskupiny; a pyridylskupiny;

ARYL¹ a ARYL² jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z fenylskupiny; bifenylskupiny; 1- nebo 2-naftylskupiny; pyridylskupiny; a chinolylskupiny; nebo

ARYL¹ a ARYL² mohou být brány dohromady za vzniku fenylskupiny; naftylskupiny; bifenylskupiny; pyridylskupiny; chinolylskupiny; nebo cyklohexylskupiny;

A a B představují oba atomy uhlíku, které jsou buď vázány přímo k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2 anebo jsou sousedními konstituentními atomy uhlíku označenými jako 1 a 2 zbytků ARYL¹ a ARYL², přičemž v tomto případě vazby připojené k A a B s neuvedenou orientací jsou připojeny k atomům uhlíku α vzhledem k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2; a tyto vazby s neuvedenou orientací musí mít opačnou orientaci, čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrický; a

ve sloučenině obecného vzorce 5.5.1

p a q představují nezávisle číslo 0, 1 nebo 2;

R¹, R², R³ a R⁴ mají význam uvedený výše zvolený na nezávislém základě;

Z představuje skupinu -N(R⁵)- nebo -(CH₂)-, kde R⁵ představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

přičemž

p a q nemohou představovat číslo 0, když Z představuje skupinu -N(R⁵)-; a pro vazby s neuvedenou orientací připojené k R¹, R², R³ a R⁴ platí, že takové vazby zbytků R¹

a R^2 musí mít opačnou orientaci než takové vazby zbytku R^3 a R^4 , čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrickým;

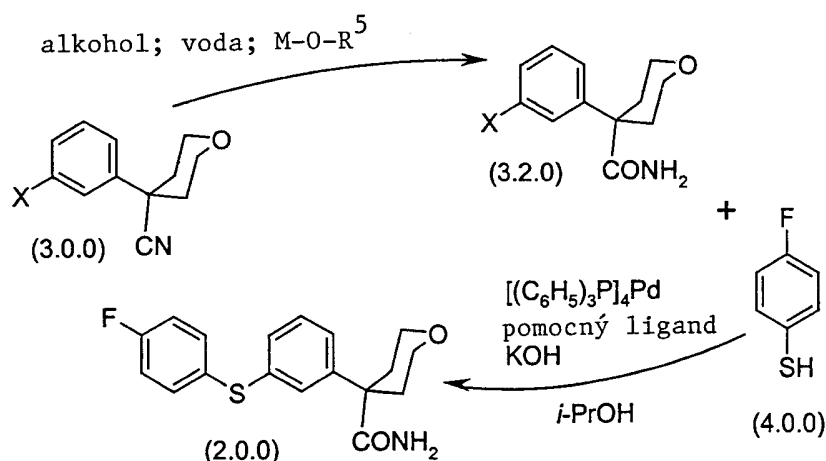
příčemž takovým pomocným ligandem je přednostně (S)-(-)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (S-BINAP);

načež se

(b) tato reakční směs zahřívá, přednostně při teplotě zpětného toku, přednostně po dobu 12 až 36 hodin, výhodněji 18 až 24 hodin, čímž se získá uvedená sloučenina vzorce 2.0.0, která se popřípadě izoluje za použití obvyklých separačních postupů.

Výše popsany způsob výroby, při němž 4-karboxamidová část pyranového zbytku vzniká během thioadičního stupně, je přednostním způsobem provádění této části způsobu podle tohoto vynálezu. Užitečné alternativní provedení zahrnuje vytvoření 4-karboxamidové části pyranového zbytku před stupněm thioadice. Toto alternativní provedení této části způsobu podle vynálezu zahrnuje způsob výroby sloučeniny vzorce 2.0.0, který lze znázornit následujícím schematem syntézy 10.1.0

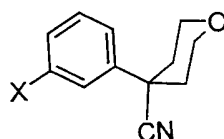
S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 1 . 0



jehož podstata spočívá v tom, že se

(a) připraví reakční směs sestávající ze

- (1) tetrahydro-4-(3-brom nebo jodfenyl)-2H-pyran-4-nitrilu obecného vzorce 3.0.0



(3.0.0)

kde X představuje brom nebo jod

- (2) v rozpouštědle sestávajícím z alkoholu definovaném výše, popřípadě ve formě vodné směsi; přednostně sekundárním alkoholu definovaném výše; výhodněji isopropylalkoholu; popřípadě ve formě vodné směsi takového sekundárního alkoholu;

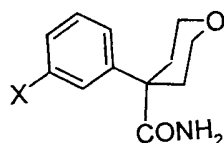
- (3) za přítomnosti silné báze obecného vzorce 5.0.0



kde M a R^5 mají výše uvedený význam; přičemž přednostní silnou bází je hydroxid sodný, NaOH; hydroxid draselný, KOH; ethoxid sodný, $\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$; nebo terc.butoxid draselný, $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$;

načež se

- (b) tato reakční směs zahřívá, přednostně při teplotě zpětného toku, přednostně po dobu 3 až 8 hodin, výhodněji 5 až 6 hodin, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 3.2.0

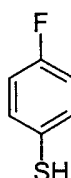


(3.2.0)

kde X představuje brom nebo jod;

načež se

- (c) připraví reakční směs sestávající ze sloučeniny obecného vzorce 3.2.0 a 4-fluorthiofenolu vzorce 4.0.0



(4.0.0)

- (1) v rozpouštědle sestávajícím z alkoholu definovaném výše, popřípadě ve formě vodné směsi; přednostně sekundárního alkoholu definovaného výše; výhodněji isopropylalkoholu; popřípadě ve formě vodné směsi takového sekundárního alkoholu;
- (2) za přítomnosti silné báze obecného vzorce 5.0.0



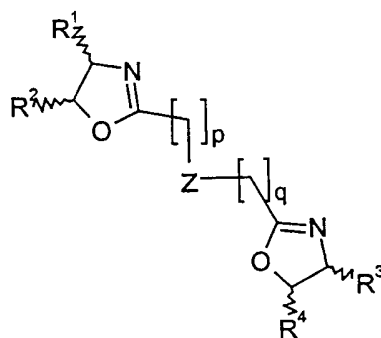
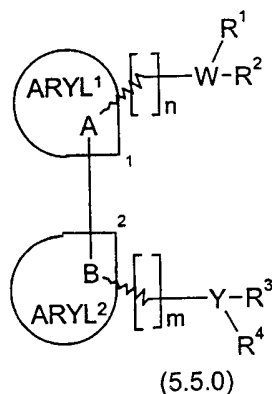
kde M a R^5 mají výše uvedený význam; přičemž přednostní silnou bází je hydroxid sodný, NaOH; hydroxid draselný, KOH; ethoxid sodný, $\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$; nebo terc.-butoxid draselný, $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$;

a dále

- (3) za přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodového kovu, který zahrnuje komplex palladia, který je přednostně zvolen ze souboru sestávajícího z
- tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0),
 $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$;
 tetrakis(methyldifenylfosfin)palladia (0),
 $[(C_6H_5)_2PCH_3]_4Pd(0)$;
 trans-dichlorbis(methyldifenylfosfin)palladia(II),
 $[(C_6H_5)_2PCH_3]_2PdCl_2$;
 aduktu dichlorbis[methylenbis(difenylfosfin)]di-palladium-dichlormethan;
 dichlorbis(trifenylfosfin)palladia(II),
 $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$;
 aduktu tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-chloroform; $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_3Pd_2 \cdot CHCl_3$;
 bis(dibenzylidenaceton)palladia(0),
 $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$;
 komplexu [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]dichlorpalladia(II) s dichlormethanem;
 bis[1,2-bis(difenylfosfino)ethan]palladia(0); a
 dimerního chloridu (π -allyl)palladnatého;

a dále

- (4) za přítomnosti pomocného ligandu pro katalyzátor na bázi přechodového kovu, který zahrnuje komplex palladia, přičemž tímto ligandem je bidentátní, chirální, osově nesymetrická aromatická sloučenina obecného vzorce 5.5.0 nebo 5.5.1



příčemž

ve sloučenině obecného vzorce 5.5.0

W a Y představují oba fosfor nebo dusík;

m a n představují nezávisle číslo 1 nebo 2;

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; fenylyskupiny; naftylskupiny; bifenylyskupiny; tolylskupiny; furylskupiny; pyrrolylskupiny; a pyridylskupiny;

$ARYL^1$ a $ARYL^2$ jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z fenylyskupiny; bifenylyskupiny; 1- nebo 2-naftylskupiny; pyridylskupiny; a chinolylylskupiny; nebo

$ARYL^1$ a $ARYL^2$ mohou být brány dohromady za vzniku fenylyskupiny; naftylskupiny; bifenylyskupiny; pyridylskupiny; chinolylylskupiny; nebo cyklohexylskupiny;

A a B představují oba atomy uhlíku, které jsou buď vázány přímo k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2 anebo jsou sousedními konstituentními atomy uhlíku označenými jako 1 a 2 zbytků $ARYL^1$ a $ARYL^2$, přičemž v tomto případě vazby připojené k A a B s neuvedenou orientací jsou připojeny k atomům uhlíku α vzhledem k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2; a tyto vazby s neuvedenou orientací musí mít opačnou orientaci, čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrický; a

ve sloučenině obecného vzorce 5.5.1

p a q představují nezávisle číslo 0, 1 nebo 2;

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají význam uvedený výše zvolený na nezávislém základě;

Z představuje skupinu $-N(R^5)-$ nebo $-(CH_2)-$, kde R^5 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

příčemž

p a q nemohou představovat číslo 0, když Z představuje skupinu $-N(R^5)-$; a pro vazby s neuvedenou orientací připojené k R^1 , R^2 , R^3 a R^4 platí, že takové vazby zbytků R^1 a R^2 musí mít opačnou orientaci než takové vazby zbytku R^3 a R^4 , čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrickým;

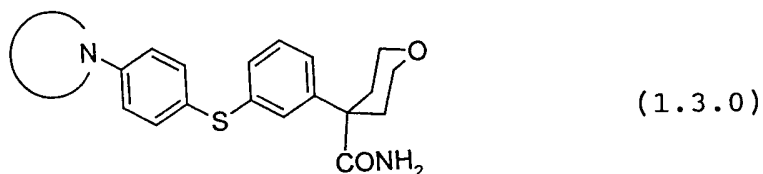
příčemž takovým pomocným ligandem je přednostně (S)-
-(-)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
(S-BINAP);

načež se

(d) tato reakční směs zahřívá, přednostně při teplotě zpětného toku, přednostně po dobu 5 až 15 hodin, výhodněji 8 až 10 hodin, čímž se získá uvedená sloučenina vzorce 2.0.0.

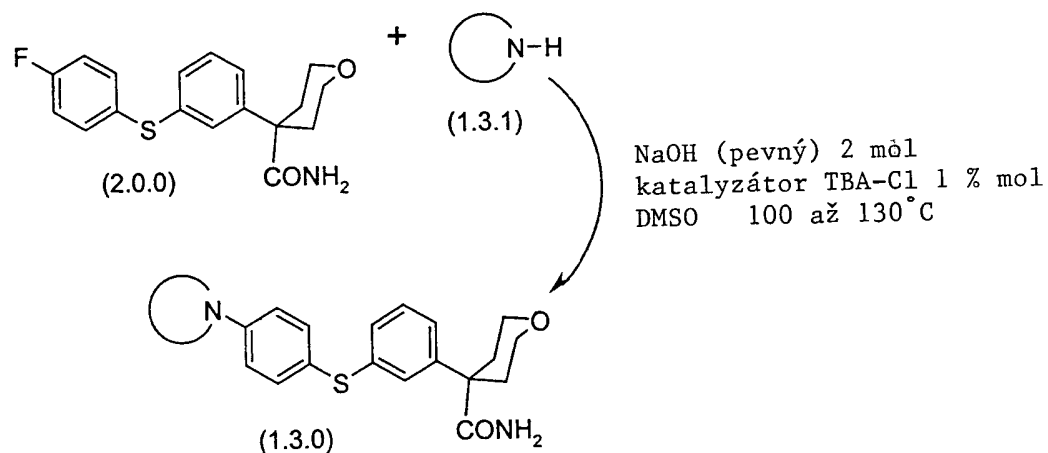
Příprava klíčového meziproduktu vzorce 2.0.0, jak je podrobně popsána výše, umožňuje provádět další stupně způsobů výroby podle vynálezu, a spolu s tím získání konečného produktu vzorce 1.0.0, a celé třídy sloučenin, do níž tato sloučenina spadá, ve vysoké čistotě a vysokém výtěžku. Tyto další stupně jsou podrobně popsány v následujícím textu.

Dále je předmětem vynálezu způsob výroby sloučenin obecného vzorce 1.3.0



který lze znázornit schematem syntézy 10.2.0

S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 2 . 0

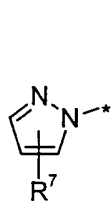


kde

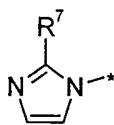
zbytek vzorce 1.3.1



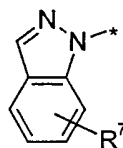
představuje elektronově deficitní monocyklickou nebo benzo-anelovanou bicyklickou N-heterocyklickou skupinu obsahující dva atomy dusíku obecného vzorce 1.3.2, 1.3.3, 1.3.4 nebo 1.3.5



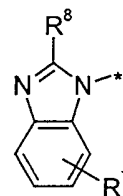
(1.3.2)



(1.3.3)



(1.3.4)



(1.3.5)

kde

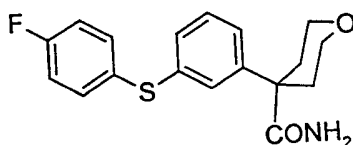
* je symbol, který představuje místo připojení zbytku obecného vzorce 1.3.2, 1.3.3, 1.3.4 nebo 1.3.5;

R^7 a R^8 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku; a arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku; přičemž uvedené alkyl- a arylskupiny jsou substituovány 0 až 2 substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu; hydroxyskupiny; kyanoskupiny; aminoskupiny; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; halogensubstituované alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; halogensubstituované alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; a dialkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí;

jehož podstata spočívá v tom, že se

(a) připraví reakční směs sestávající ze

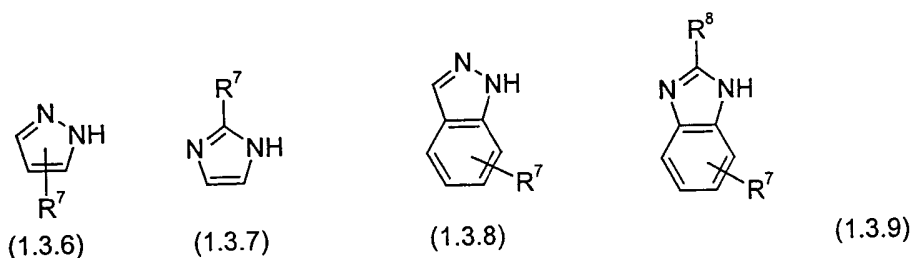
(1) tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu vzorce 2.0.0



(2.0.0)

a

- (2) elektronově deficitního monocyklického nebo benzo-anelovaného bicyklického N-heterocyklu obsahujícího dva atomy dusíku obecného vzorce 1.3.6, 1.3.7, 1.3.8 nebo 1.3.9



kde R^7 a R^8 mají výše uvedený význam;

- (3) v aprotickém rozpouštědle, přednostně dimethylsulfoxidu (DMSO);
- (4) za přítomnosti silné báze v pevné formě zvolené ze souboru sestávajícího z hydroxidu sodného, NaOH; a hydroxidu draselného, KOH;

a popřípadě

- (5) za přítomnosti katalytického množství uhličitanu cesného, Cs_2CO_3 ; nebo katalyzátoru fázového přenosu, přednostně členu zvoleného ze souboru sestávajícího z cetyltrimethylamoniumbromidu (CTMAB); dibenzo-18-crown-6 (DB-18-c-6); dicyklohexano-18-crown-6 (DC-18-c-6); 18-crown-6 (18-c-6); (-)-N-dodecyl-N-methylefedriniumbromidu (DMCOH); hexamethylfosfortriamidu (HMPT); cetylpyrinidiumbromidu (NCPB);

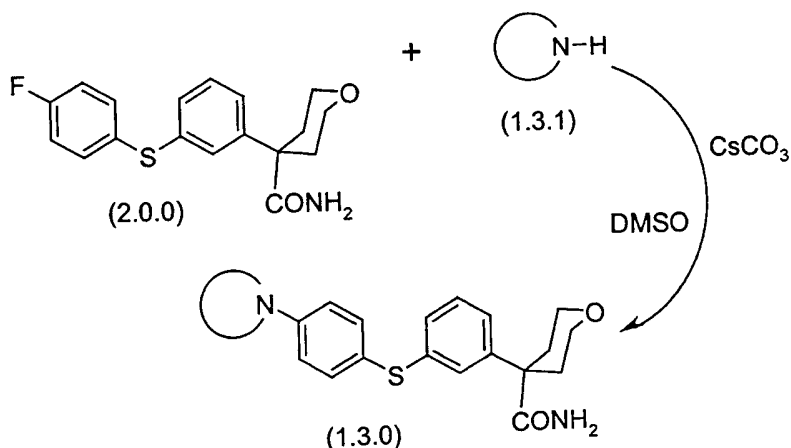
N-benzylchininiumchloridu (QUIBEC); tetra-n-butylamoniumbromidu (TBAB); tetra-n-butylamoniumchloridu (TBAC); tetra-n-butylamoniumhydroxidu (TBAH); tetra-n-butylamoniumhydrogensulfátu (TBAHS); tetra-n-butylamoniumjodidu (TBAI); hydrátu tetraethylamoniumchloridu (TEAC); tri-n-butylaminu (TBA); benzyltributylamoniumbromidu (TBBAB); hexadecyltributylfosfoniumbromidu (TBHDPB); benzyltriethylamoniumbromidu (TEBAB); benzyltriethylamoniumchloridu (TEBA); hexadecyltriethylamoniumchloridu (TEHDAC); tetramethylamoniumchloridu (TMAC); hexadecyltrimethylamoniumchloridu (TMHDAC); a oktyltrimethylamoniumchloridu (TMOAC); a výhodněji kvarterní amoniové soli nebo fosfoniové soli zahrnující člen z výše uvedeného souboru;

načež se

- (b) tato reakční směs zahřívá, přednostně při teplotě zpětného toku, pod atmosférou dusíku, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 1.3.0.

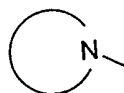
S přijatelnými výsledky lze také využít způsobu výroby sloučenin obecného vzorce 1.3.0, který představuje alternativu ke způsobu popsanému bezprostředně výše. Tento alternativní způsob lze znázornit následujícím schematem syntézy 10.2.1

S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 2 . 1



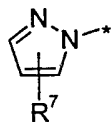
kde

zbytek vzorce 1.3.1

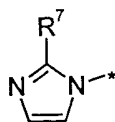


(1.3.1)

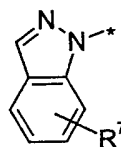
představuje elektronově deficitní monocyklickou nebo benzo-
anelovanou bicyklickou N-heterocyklickou skupinu obsahující
dva atomy dusíku obecného vzorce 1.3.2, 1.3.3, 1.3.4 nebo
1.3.5



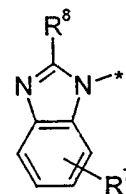
(1.3.2)



(1.3.3)



(1.3.4)



(1.3.5)

kde

* je symbol, který představuje místo připojení zbytku
obecného vzorce 1.3.2, 1.3.3, 1.3.4 nebo 1.3.5;

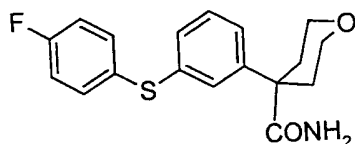
R^7 a R^8 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího
z vodíku; alkylskupiny s přímým nebo rozvětveným
řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku; a arylskupiny se 6 až
10 atomy uhlíku; přičemž uvedené alkyl- a arylskupiny
jsou substituovány 0 až 2 substituenty zvolenými ze
souboru sestávajícího z halogenu; hydroxyskupiny;
kyanoskupiny; aminoskupiny; alkylskupiny s 1 až 4
atomy uhlíku; alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;
alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; halogensub-
stituované alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; halo-
gensubstituované alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; a dialkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí;

jehož podstata spočívá v tom, že se

(a) připraví reakční směs sestávající ze

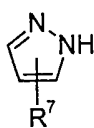
- (1) tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu vzorce 2.0.0



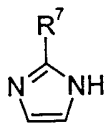
(2.0.0)

a

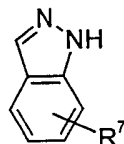
- (2) elektronově deficitního monocyklického nebo benzoanelovaného bicyklického N-heterocyklu obsahujícího dva atomy dusíku obecného vzorce 1.3.6, 1.3.7, 1.3.8 nebo 1.3.9



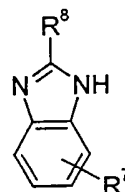
(1.3.6)



(1.3.7)



(1.3.8)



(1.3.9)

kde R^7 a R^8 mají výše uvedený význam;

- (3) v aprotickém rozpouštědle, přednostně dimethylsulfoxidu (DMSO);

(4) za přítomnosti uhličitanu obecného vzorce 5.1.0



kde M má výše uvedený význam, přednostně uhličitanu cesného, Cs_2CO_3 ;

načež se

(b) tato reakční směs zahřívá, přednostně při teplotě zpětného toku, pod atmosférou dusíku, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 1.3.0.

Předmětem vynálezu je dále výše uvedený způsob výroby sloučenin obecného vzorce 1.3.0, kde sloučeninou obecného vzorce 1.3.0 je člen zvolený ze souboru sestávajícího z

tetrahydro-4-{3-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)fenyl]thio}-fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu;

tetrahydro-4-{3-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]thio}fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu;

tetrahydro-4-{3-[4-(1H-benzoimidazol-1-yl)fenyl]thio}fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu;

tetrahydro-4-{3-[4-(1H-pyrazol-1-yl)fenyl]thio}fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu; a

tetrahydro-4-{3-[4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)fenyl]thio}-fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu.

Výše uvedené konečné produkty dosud nebyly známy, jelikož před tím, než byly vyvinuty způsoby a meziprodukty

- 31 . 09 . 01

podle tohoto vynálezu, byly synteticky nedostupné. Tyto nové konečné produkty jsou rovněž užitečné jako inhibitory 5-li-poxygenasy, a jsou členy zvolenými ze souboru sestávajícího z

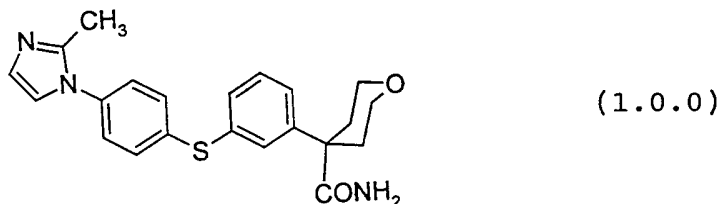
tetrahydro-4-{3-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]thio}fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu;

tetrahydro-4-{3-[4-(1H-benzoimidazol-1-yl)fenyl]thio}-fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu;

tetrahydro-4-{3-[4-(1H-pyrazol-1-yl)fenyl]thio}fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu; a

tetrahydro-4-{3-[4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)fenyl]thio}-fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu.

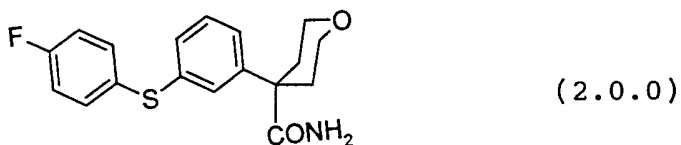
Dále je předmětem vynálezu způsob výroby sloučeniny vzorce 1.0.0



jehož podstata spočívá v tom, že se

(a) připraví reakční směs sestávající ze

(1) tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu vzorce 2.0.0



a

(2) 2-methylimidazolu;

(3) v aprotickém rozpouštědle, přednostně dimethylsulf-oxidu (DMSO);

(4) za přítomnosti silné báze v pevné formě zvolené ze souboru sestávajícího z hydroxidu sodného, NaOH; a hydroxidu draselného, KOH;

a popřípadě

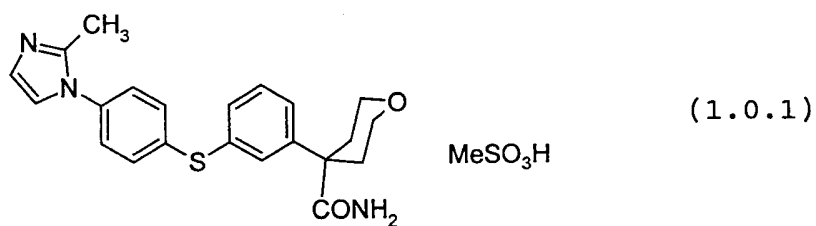
(5) za přítomnosti katalytického množství uhličitanu cesného, Cs_2CO_3 ; nebo katalyzátoru fázového přenosu, přednostně členu zvoleného ze souboru sestávajícího z cetyltrimethylamoniumbromidu (CTMAB); dibenzo-18-crown-6 (DB-18-c-6); dicyklohexano-18-crown-6 (DC-18-c-6); 18-crown-6 (18-c-6); (-)-N-dodecyl-N-methylefedriniumbromidu (DMCOH); hexamethylfosfortriamidu (HMPT); cetylpyrinidiumbromidu (NCPB); N-benzylchininiumchloridu (QUIBEC); tetra-n-butylamoniumbromidu (TBAB); tetra-n-butylamoniumchloridu (TBAC); tetra-n-butylamoniumhydroxidu (TBAH); tetra-n-butylamoniumhydrogensulfátu (TBAHS); tetra-n-butylamoniumjodidu (TBAI); hydrátu tetraethylamoniumchloridu (TEAC); tri-n-butylaminu (TBA); benzyltributylamoniumbromidu (TBBAB); hexadecyltributylfosfoniumbromidu (TBHDPB); benzyltriethylamoniumbromidu (TEBAB); benzyltriethylamoniumchloridu (TEBA); hexadecyltriethylamoniumchloridu (TEHDAC); tetramethylamoniumchloridu (TMAC); hexadecyltrimethylamoniumchloridu (TMHDAC); a oktyltrimethylamoniumchloridu (TMOAC); a výhodněji

kvarterní amoniové soli nebo fosfoniové soli
zahrnující člen z výše uvedeného souboru;

načež se

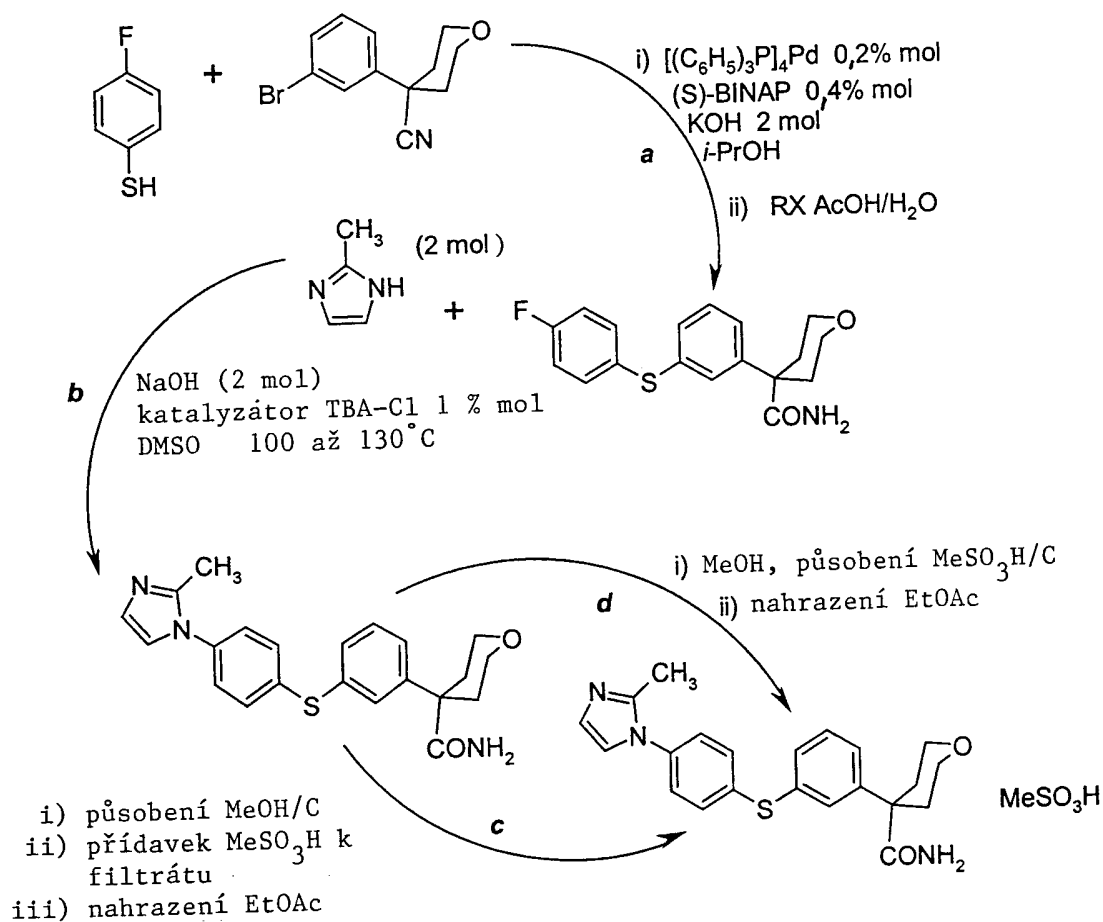
- (b) tato reakční směs zahřívá, přednostně při teplotě
zpětného toku, přednostně při 115 až 145°C, výhodněji
125 až 130°C, pod atmosférou dusíku, přednostně po dobu
12 až 30 hodin, výhodněji 17 až 24 hodin, čímž se získá
sloučenina vzorce 1.3.0.

Dále je předmětem vynálezu způsob výroby v podstatě
čisté methansulfonátové soli vzorce 1.0.1



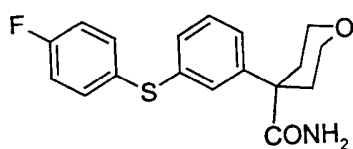
který lze znázornit následujícím schematem syntézy 10.3.0

S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 3 . 0



jehož podstata spočívá v tom, že se

(a) vyrobí sloučenina vzorce 2.0.0

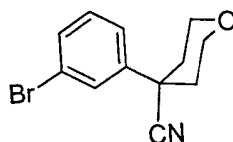


(2.0.0)

tak, že se

(1) připraví reakční směs sestávající ze

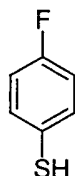
(i) tetrahydro-4-(3-bromfenyl)-2H-pyran-4-nitrilu
vzorce 3.1.0



(3.1.0)

a

(ii) 4-fluorthiofenolu vzorce 4.0.0



(4.0.0)

(iii) v rozpouštědle zvoleném ze souboru sestávajícího z isopropylalkoholu, sek.butanolu, isopentanolu a 2-heptanolu, přednostně isopropylalkoholu, popřípadě ve formě jejich vodné směsi;

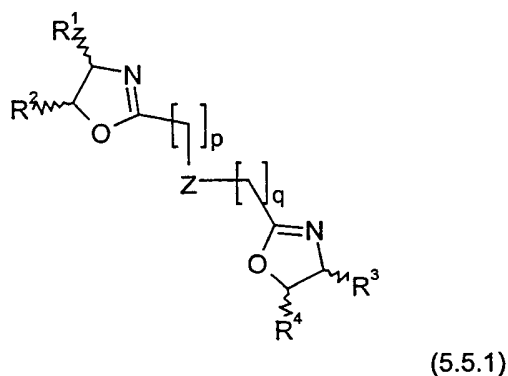
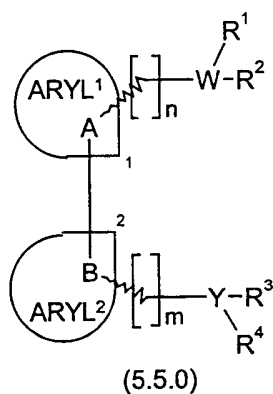
(iv) za přítomnosti silné báze zvolené ze souboru sestávajícího z hydroxidu sodného, NaOH; a hydroxidu draselného, KOH; a dále

(v) za přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodového kovu, který zahrnuje komplex palladia, který je přednostně zvolen ze souboru sestávajícího z tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0),
 $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$;
 tetrakis(methyldifenylfosfin)palladia (0),
 $[(C_6H_5)_2PCH_3]_4Pd(0)$;
 trans-dichlorbis(methyldifenylfosfin)palladia(II),
 $[(C_6H_5)_2PCH_3]_2PdCl_2$;
 aduktu dichlorbis[methylenbis(difenylfosfin)]di-

palladium-dichlormethan;
 dichlorbis(trifenylfosfin)palladia(II),
 $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$;
 aduktu tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-chloroform;
 $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_3Pd_2 \cdot CHCl_3$;
 bis(dibenzylidenaceton)palladia(0),
 $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$;
 komplexu [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]dichlorpalladia(II) s dichlormethanem;
 bis[1,2-bis(difenylfosfino)ethan]palladia(II); a
 dimerního chloridu (π -allyl)palladnatého;

a dále

- (vi) za přítomnosti pomocného ligandu pro katalyzátor na bázi přechodového kovu, který zahrnuje komplex palladia, přičemž tímto ligandem je bidentátní, chirální, osově nesymetrická aromatická sloučenina obecného vzorce 5.5.0 nebo 5.5.1



přičemž

ve sloučenině obecného vzorce 5.5.0

W a Y představují oba fosfor nebo dusík;

m a n představují nezávisle číslo 1 nebo 2;

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; fenylskupiny; naftylskupiny; bifenylskupiny; tolylskupiny; furylskupiny; pyrrolylskupiny; a pyridylskupiny;

ARYL¹ a ARYL² jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z fenylskupiny; bifenylskupiny; 1- nebo 2-naftylskupiny; pyridylskupiny; a chinolylskupiny; nebo

ARYL¹ a ARYL² mohou být brány dohromady za vzniku fenylskupiny; naftylskupiny; bifenylskupiny; pyridylskupiny; chinolylskupiny; nebo cyklohexylskupiny;

A a B představují oba atomy uhlíku, které jsou buď vázány přímo k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2 anebo jsou sousedními konstituentními atomy uhlíku označenými jako 1 a 2 zbytků ARYL¹ a ARYL², přičemž v tomto případě vazby připojené k A a B s neuvedenou orientací jsou připojeny k atomům uhlíku α vzhledem k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2; a tyto vazby s neuvedenou orientací musí mít opačnou orientaci, čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrický; a

ve sloučenině obecného vzorce 5.5.1

p a q představují nezávisle číslo 0, 1 nebo 2;

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají význam uvedený výše zvolený na nezávislém základě;

Z představuje skupinu $-N(R^5)-$ nebo $-(CH_2)-$, kde R^5 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

příčemž

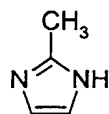
p a q nemohou představovat číslo 0, když Z představuje skupinu $-N(R^5)-$; a pro vazby s neuvedenou orientací připojené k R^1 , R^2 , R^3 a R^4 platí, že takové vazby zbytků R^1 a R^2 musí mít opačnou orientaci než takové vazby zbytku R^3 a R^4 , čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrickým;

příčemž takovým pomocným ligandem je přednostně (S)-
-(-)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
(S-BINAP);

načež se

(2) tato reakční směs zahřívá při teplotě zpětného toku 80 až 84°C po dobu 18 až 30 hodin, přednostně po dobu 24 hodin, čímž se získá uvedená sloučenina vzorce 2.0.0;

(b) připraví reakční směs sestávající ze sloučeniny vzorce 2.0.0 a sloučeniny vzorce 1.3.10



(1.3.10)

(1) v aprotickém rozpouštědle, přednostně dimethylsulfoxidu (DMSO);

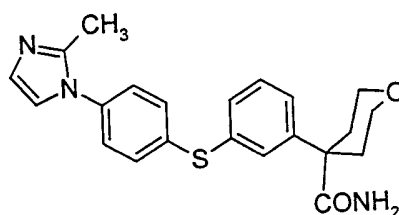
(2) za přítomnosti silné báze v pevné formě zvolené ze souboru sestávajícího z hydroxidu sodného, NaOH; a hydroxidu draselného, KOH;

a popřípadě

- (3) za přítomnosti katalytického množství uhličitanu cesného, Cs_2CO_3 ; nebo katalyzátoru fázového přenosu, přednostně členu zvoleného ze souboru sestávajícího z cetyltrimethylamoniumbromidu (CTMAB); dibenzo-18-crown-6 (DB-18-c-6); dicyklohexano-18-crown-6 (DC-18-c-6); 18-crown-6 (18-c-6); (-)-N-dodecyl-N-methylefedriniumbromidu (DMCOH); hexamethylfosfortriamidu (HMPT); cetylpyrinidiniumbromidu (NCPB); N-benzylchininiumchloridu (QUIBEC); tetra-n-butylamoniumbromidu (TBAB); tetra-n-butylamoniumchloridu (TBAC); tetra-n-butylamoniumhydroxid (TBAH); tetra-n-butylamoniumhydrogensulfátu (TBAHS); tetra-n-butylamoniumjodidu (TBAI); hydrátu tetraethylamoniumchloridu (TEAC); tri-n-butylaminu (TBA); benzyltributylamoniumbromidu (TBBAB); hexadecyltributylfosfoniumbromidu (TBHDPB); benzyltriethylamoniumbromidu (TEBAB); benzyltriethylamoniumchloridu (TEBA); hexadecyltriethylamoniumchloridu (TEHDAC); tetramethylamoniumchloridu (TMAC); hexadecyltrimethylamoniumchloridu (TMHDAC); a oktyltrimethylamoniumchloridu (TMOAC); a výhodněji kvarterní amoniové soli nebo fosfoniové soli zahrnující člen z výše uvedeného souboru;

načež se

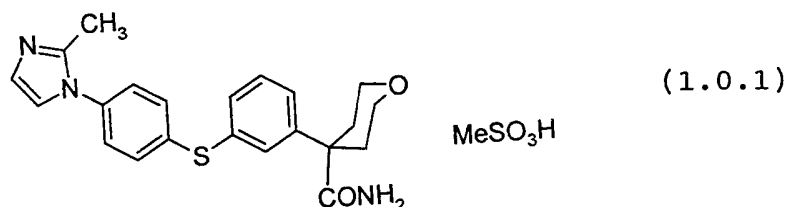
- (c) tato reakční směs zahřívá při teplotě zpětného toku pod atmosférou dusíku, čímž se získá sloučenina vzorce 1.0.0



(1.0.0)

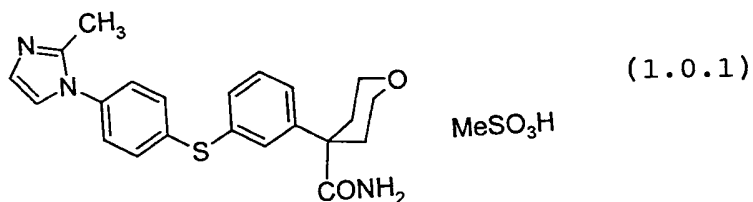
načež se

- (d) připraví koncentrovaný methanolický roztok sloučeniny vzorce 1.0.0, který se přefiltruje, přednostně přes aktivní uhlí a k filtrátu se přidá methansulfonová kyselina, MeSO_3H ; vzniklá směs se zkoncentruje a ke zbytku se postupně přidává ethylacetát, dokud se neizoluje krystalický produkt obsahující v podstatě čistou methansulfonátovou sůl vzorce 1.0.1



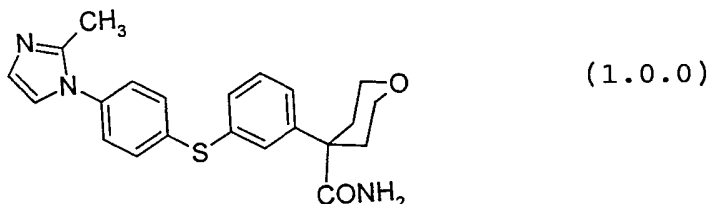
nebo se alternativně

- (e) připraví koncentrovaný methanolický roztok sloučeniny vzorce 1.0.0, k němuž se přidá methansulfonová kyselina, MeSO_3H ; výsledná směs se přefiltruje, přednostně přes aktivní uhlí, filtrát se zkoncentruje a ke zbytku se postupně přidává ethylacetát, dokud se neizoluje krystalický produkt obsahující v podstatě čistou methansulfonátovou sůl vzorce 1.0.1



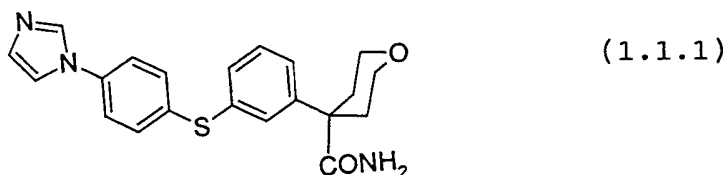
Následuje podrobnější popis vynálezu.

Předmětem vynálezu je zlepšený způsob výroby známých sloučenin, u nichž se prokázalo, že jsou užitečnými inhibitory 5-lipoxygenasy, a zejména sloučeniny vzorce 1.0.0

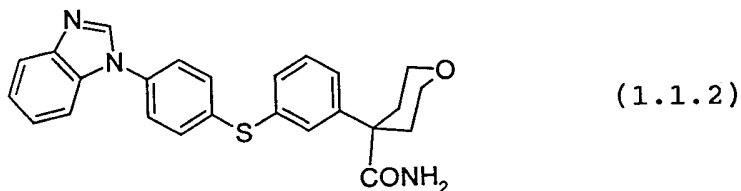


Dále je předmětem vynálezu způsob výroby řady jiných sloučenin, které dosud nebyly známy, jelikož před tím, než byl vyvinut zlepšený způsob podle tohoto vynálezu, byly synteticky nedostupné. Tyto nové sloučeniny jsou rovněž užitečné jako inhibitory 5-lipoxygenasy a mj. zahrnují sloučeniny vzorců 1.1.1, 1.1.2, 1.1.3 a 1.1.4

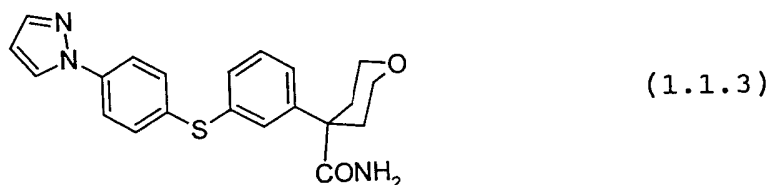
tetrahydro-4-{3-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]thio}fenyl-2H-pyran-4-karboxamid



tetrahydro-4-{3-[4-(1H-benzoimidazol-1-yl)fenyl]thio}fenyl-2H-pyran-4-karboxamid

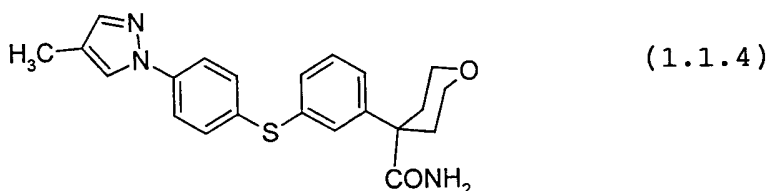


tetrahydro-4-{3-[4-(1H-pyrazol-1-yl)fenyl]thio}fenyl-2H-pyran-4-karboxamid

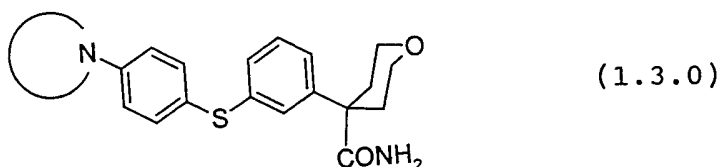


a

tetrahydro-4-{3-[4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)fenyl]thio}-
fenyl-2H-pyran-4-karboxamid



Za účelem výroby výše uvedených sloučenin vzorců
1.1.1 až 1.1.4 a podobných sloučenin tohoto typu je výhodné
použít následujícího způsobu výroby podle vynálezu, způsobu
výroby sloučenin obecného vzorce 1.3.0

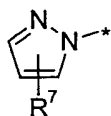


kde

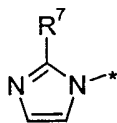
zbytek vzorce 1.3.1



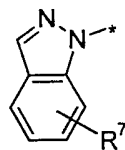
představuje elektronově deficitní monocyklickou nebo benzo-
anelovanou bicyklickou N-heterocyklickou skupinu obsahující
dva atomy dusíku obecného vzorce 1.3.2, 1.3.3, 1.3.4 nebo
1.3.5



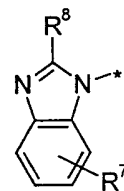
(1.3.2)



(1.3.3)



(1.3.4)



(1.3.5)

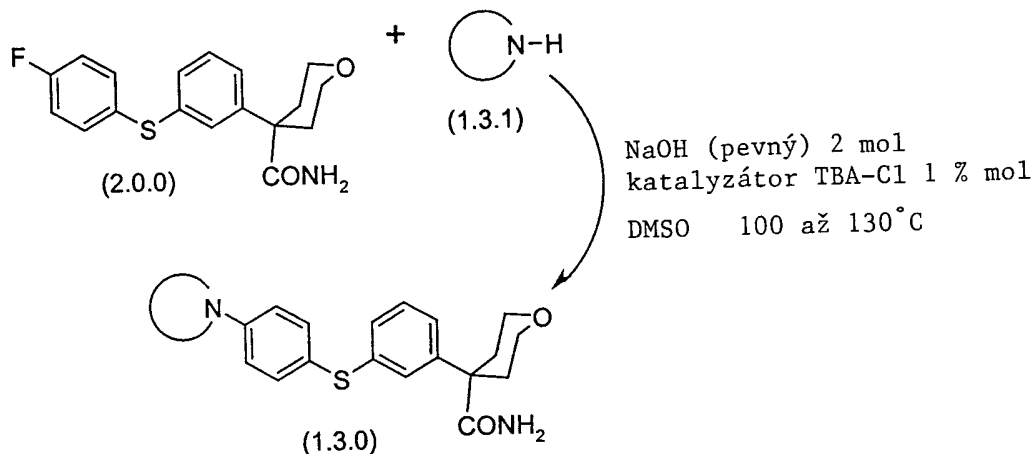
kde

* je symbol, který představuje místo připojení zbytku obecného vzorce 1.3.2, 1.3.3, 1.3.4 nebo 1.3.5;

R^7 a R^8 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku; a arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku; přičemž uvedené alkyl- a arylskupiny jsou substituovány 0 až 2 substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu; hydroxyskupiny; kyanoskupiny; aminoskupiny; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; halogensubstituované alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; halogensubstituované alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; a dialkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí.

Výše uvedené provedení způsobu výroby podle vynálezu lze znázornit následujícím schematem syntézy 10.2.0

S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 2 . 0



kde reaktant obecného vzorce 1.4.0

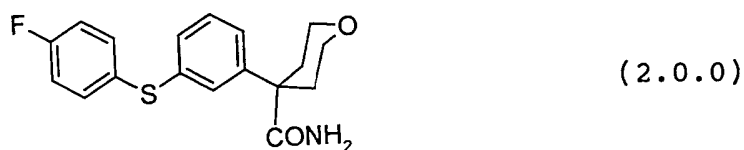


představuje elektronově deficitní monocyklický nebo benzo-anelovaný bicyklický N-heterocyklus obsahující dva atomy dusíku obecného vzorce 1.3.6, 1.3.7, 1.3.8 nebo 1.3.9 uvedeného výše.

Výše uvedený způsob podle vynálezu znázorněný ve schematu syntézy 10.2.0 je možno provádět tak, že se

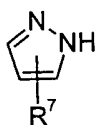
(a) připraví reakční směs sestávající ze

- (1) tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu vzorce 2.0.0

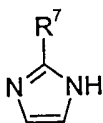


a

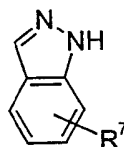
- (2) elektronově deficitního monocyklického nebo benzo-anelovaného bicyklického N-heterocyklu obsahujícího dva atomy dusíku obecného vzorce 1.3.6, 1.3.7, 1.3.8 nebo 1.3.9



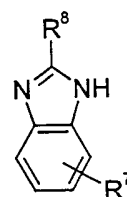
(1.3.6)



(1.3.7)



(1.3.8)



(1.3.9)

kde R^7 a R^8 mají výše uvedený význam;

- (3) v aprotickém rozpouštědle, přednostně členu zvoleném ze souboru v podstatě sestávajícího z hexanu; 1,4-dioxanu; tetrachlormethanu; benzenu; toluenu; xylenu; diethyletheru; chloroformu; ethylacetátu; tetrahydrofuranu (THF); methylenchloridu; triamidu hexamethylfosforečné kyseliny (HMPT); nitromethanu; N,N-dimethylformamidu (DMF); acetonitrilu; sulfolanu; a dimethylsulfoxidu (DMSO); výhodněji dimethylsulfoxidu (DMSO);
- (4) za přítomnosti silné báze v pevné formě zvolené ze souboru sestávajícího z hydroxidu sodného, NaOH; a hydroxidu draselného, KOH;
- a popřípadě
- (5) za přítomnosti katalytického množství uhličitanu cesného, Cs_2CO_3 ; nebo katalyzátoru fázového přenosu, přednostně členu zvoleného ze souboru sestávajícího

z cetyltrimethylamoniumbromidu (CTMAB); dibenzo-18-crown-6 (DB-18-c-6); dicyklohexano-18-crown-6 (DC-18-c-6); 18-crown-6 (18-c-6); (-)-N-dodecyl-N-methylefedriniumbromidu (DMCOH); hexamethylfosfortriamidu (HMPT); cetylpyrinidiniumbromidu (NCPB); N-benzylchininiumchloridu (QUIBEC); tetra-n-butylamoniumbromidu (TBAB); tetra-n-butylamoniumchloridu (TBAC); tetra-n-butylamoniumhydroxid (TBAH); tetra-n-butylamoniumhydrogensulfátu (TBAHS); tetra-n-butylamoniumjodidu (TBAI); hydrátu tetraethylamoniumchloridu (TEAC); tri-n-butylaminu (TBA); benzyltributylamoniumbromidu (TBBAB); hexadecyltributylfosfoniumbromidu (TBHDPB); benzyltriethylamoniumbromidu (TEBAB); benzyltriethylamoniumchloridu (TEBA); hexadecyltriethylamoniumchloridu (TEHDAC); tetramethylamoniumchloridu (TMAC); hexadecyltrimethylamoniumchloridu (TMHDAC); a oktyltrimethylamoniumchloridu (TMOAC); a výhodněji kvarterní amoniové soli nebo fosfoniové soli zahrnující člen z výše uvedeného souboru;

načež se

- (b) tato reakční směs zahřívá, přednostně při teplotě zpětného toku, pod atmosférou dusíku, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 1.3.0.

Odborníku v oboru přípravy organických sloučenin typu sloučenin podle vynálezu bude zřejmé, že vytěsnění arylfluoridu za přítomnosti báze elektronově deficitním dusíkatým heterocyklem je relativně neznámým způsobem tvorby vazeb uhlík-dusík, a zcela jasně jde o způsob, který až dosud nebyl navržen jako způsob užitečný při výrobě těchto typů sloučenin. Obvykle je pro zajištění přijatelné úrovně vytěsnění dusíkatým nukleofilem za přítomnosti báze potřebná

skupina silně přitahující elektrony, například nitroskupina, v poloze para nebo ortho vzhledem k atomu fluoru. Takové vytěšňovací reakce obvykle umožní dosažení pouze nízkých výtěžků, vyžadují zvýšené teploty, prodlouženou reakční dobu a vedou k produktům, které vyžadují další přečištění. Viz například publikaci Morgan et al., J. Med. Chem., 33, 1091 až 1097 (1990), v níž jsou popsány způsoby výroby, při nichž se methyl- nebo ethylester 4-fluorbenzoové kyseliny nechá reagovat s příslušným imidazolem v dimethylsulfoxidu za přítomnosti báze, jako uhličitanu draselného, hydroxidu sodného nebo hydridu sodného. Ethylester 4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzoové kyseliny se získá pouze ve výtěžku nepřekrystalovaného produktu 33 %. Oproti tomu způsoby výroby podle tohoto vynálezu se dosahuje vysokých výtěžků. Tento výsledek je zcela neočekávaný, protože arylfluoridový reaktant při způsobu podle vynálezu neobsahuje žádný substituent přitahující elektrony vázaný k aryllovému kruhu.

Nejvýhodnějším rozpouštědlem pro výše popsáný způsob podle vynálezu je dimethylsulfoxid (DMSO), ačkoliv se hodí jakékoliv aprotické rozpouštědlo, přičemž přednost se dává rozpouštědlům uvedeným výše. V jiném přednostním provedení tohoto způsobu se při přípravě reakční směsi používá pevného hydroxidu sodného, NaOH, pro který je DMSO rozpouštědlem. Silná báze v pevné formě, které se používá v tomto stupni způsobu podle vynálezu, je zvolena z hydroxidu sodného, NaOH a hydroxidu draselného, KOH. Pojem "pevná forma" se v této souvislosti vztahuje ke skupenství přítomné silné báze, v němž se má nacházet v reakční směsi. Přednostně se této pevné formy používá v rozdělené a nikoliv celistvé formě, čímž se dosáhne většího povrchu silné báze, s nímž ostatní reaktanty mohou během tohoto procesního stupně přijít do styku. Silné báze v pevné formě tedy lze použít jako prášku nebo pelet. Na druhou stranu však není nutné, aby pevná forma silné báze byla rozdělena jemně.

Pevné formy silné báze, kterých se přednostně používá při způsobu podle tohoto vynálezu jsou snadno dostupné na trhu.

Ve stupni vytěsnění arylfluoridu způsobu podle tohoto vynálezu se také popřípadě, avšak přednostně, používá katalytického množství uhličitanu cesného Cs_2CO_3 , nebo katalyzátoru fázového přenosu (PTC). Toto množství může kolísat v rozmezí od asi 0,5 % molárního do 10 % molárních, ale přednostně bude ležet v rozmezí od 1 % molárního do 5 % molárních. Množství katalyzátoru, které je vhodné pro použití při způsobech podle tohoto vynálezu lze také vyjádřit ve vztahu k ostatním účastníkům reakce jako 0,005 ekvivalentu až 0,5 ekvivalentu, přednostně od 0,01 ekvivalentu až 0,1 ekvivalentu a výhodněji asi 0,05 ekvivalentu.

Zjistilo se, že uhličitan cesný, Cs_2CO_3 , látka, které se používá jako katalyzátoru polymerace ethylenoxidu a jiných reakcí prováděných za přítomnosti katalyzátoru je užitečnou katalytickou alternativou katalyzátoru fázového přenosu, jak je to popsáno v tomto textu.

Koncentrace reaktantů ve stejné fázi v průběhu tohoto stupně mohou být nižší než koncentrace optimální pro účelnou rychlost reakce, které má být dosaženo. Použití katalyzátoru fázového přenosu může tedy přinést užitek spočívající ve snížení reakčních teplot a zkrácení reakční doby. Například když se použije katalyzátoru fázového přenosu, je reakci možno provádět při 100°C během reakční doby 28 hodin. Když se však reakce provádí při 130°C a použije se katalyzátoru fázového přenosu, zkrátí se reakční doba na 2 až 4 hodiny, přičemž když katalyzátor není přítomen, je potřebná reakční doba 3 až 4 hodin. Do rozsahu vynálezu nicméně spadá také provedení, při němž se pevného hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného používá samotného, tj. bez katalyzátoru fázového přenosu.

Na základě typu působení se rozlišují dva hlavní typy katalyzátorů fázového přenosu. První typ zahrnuje kvarterní amoniové soli nebo fosfoniové soli, zatímco druhý typ zahrnuje korunové ethery a jiné kryptandy. Do kvarterních amoniových solí je kromě obvyklejších alifatických konfigurací možno zahrnout i sloučeniny, v nichž kvarternizovaný atom dusíku tvoří část heterocyklického kruhového systému, například pyridiniové nebo chininiové soli. Při způsobu podle tohoto vynálezu se jako katalyzátorům fázového přenosu dává přednost prvnímu typu katalyzátorů fázového přenosu, tj. kvarterním amoniovým solím nebo fosfoniovým solím. V rámci tohoto typu se větší přednost dává kvarterním amoniovým solím, z nichž je jako nejvýhodnější možno uvést katalyzátory fázového přenosu, které zahrnují člen zvolený ze souboru sestávajícího z tetra-n-butylamoniumbromidu (TBAB), tetra-n-butylamoniumchloridu (TBAC), tetra-n-butylamoniumhydroxidu (TBAH), tetra-n-butylamoniumjodidu (TBAI) a hydrátu tetraethylamoniumchloridu (TEAC).

Nehledě na výše uvedené preference, pokud jde o konkrétní katalyzátory fázového přenosu, které se volí pro použití při způsobech podle tohoto vynálezu, existuje značný počet katalyzátorů fázového přenosu, které jsou známy odborníkům v tomto oboru a které jsou vhodné pro použití při způsobu podle tohoto vynálezu. Odborníkům bude známa identita takových katalyzátorů fázového přenosu, jakož i odpovídající stupně, jimiž lze demonstrovat jejich užitečnost při provádění způsobů podle tohoto vynálezu. Z osobě známých katalyzátorů fázového přenosu je jako příklady katalyzátorů vhodných pro použití při způsobu podle vynálezu možno uvést cetyltrimethylamoniumbromid (CTMAB); dibenzo-18-crown-6 (DB-18-c-6); dicyklohexano-18-crown-6 (DC-18-c-6); 18-crown-6 (18-c-6); (-)-N-dodecyl-N-methylefedriniumbromid (DMCOH); hexamethylfosfortriamid (HMPT); cetylpyrinidiumbromid (NCPB); N-benzylchininiumchlorid

(QUIBEC); tetra-n-butylamoniumbromid (TBAB); tetra-n-butylamoniumchlorid (TBAC); tetra-n-butylamoniumhydroxid (TBAH); tetra-n-butylamoniumhydrogensulfát (TBAHS); tetra-n-butylamoniumjodid (TBAI); hydrátu tetraethylamoniumchloridu (TEAC); tri-n-butylamin (TBA); benzyltributylamoniumbromid (TBBAB); hexadecyltributylfosfoniumbromid (TBHDPB); benzyltriethylamoniumbromid (TEBAB); benzyltriethylamoniumchlorid (TEBA); hexadecyltriethylamoniumchlorid (TEHDAC); tetramethylamoniumchlorid (TMAC); hexadecyltrimethylamoniumchlorid (TMHDAC); a oktyltrimethylamoniumchlorid (TMOAC).

Hlavní princip mechanismu systémů katalýzy fázového přenosu spočívá v nepřetržité tvorbě lipofilních iontových párů požadovaných aniontů s lipofilními kationty dodávanými katalyzátorem. Anionty jsou takto schopny vstoupit do nepolárního organického média, v němž probíhá požadovaná reakce. Typickými zdroji lipofilních kationtů, které mohou působit jako katalyzátory v takových systémech, jsou tetraalkylamoniové a jiné oniové soli, korunové ethery, kryptandy, poly(ethylenglykol)ethery atd. Základním rysem katalýzy fázového přenosu je tvorba lipofilních iontových párů, které je možno nalézt v nepolárním médiu. Takové iontové páry s vysoce lipofilními kationty tvoří dokonce i malé anorganické anionty. Katalyzátory fázového přenosu mohou účinkovat pouze v heterogenních, převážně dvoufázových systémech. V takových systémech organická fáze obsahuje organické reaktanty a katalyzátor, například lipofilní tetraalkylamoniumchlorid, zatímco vodná, či obecně anorganická, fáze obsahuje soli požadovaných aniontů nebo bázi, která může tvořit organické anionty z odpovídajících prekursorů, které se nacházejí v organické fázi.

V těchto systémech katalýza spočívá v přenosu aniontů z anorganické fáze, nebo alternativně organických

aniontů vytvořených na fázovém rozhraní do organické fáze, kde vstupují do požadované reakce, přičemž uvolněný katalyzátor může přenést další anion do organické fáze. Neustálým opakováním tohoto procesu 1 mol katalyzátoru může zajistit přenesení ≥ 100 mol reaktantů. V závislosti na stavu agregace, druzích aniontů a některých jiných faktorech lze rozlišit několik variant výše popsaného katalytického fázového přenosu. Bez ohledu na to odborník v tomto oboru bude schopem snadno přizpůsobit základní požadavky pro provádění katalyzovaného fázového přenosu při způsobu podle tohoto vynálezu.

Nyní se vracíme k popisu způsobu podle tohoto vynálezu. Reakční směs připravená výše popsaným způsobem se pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku. Za podmínek okolí bude teplota zpětného toku reakční směsi ležet v rozmezí od 120 do 140, obvykle od 125 do 135°C, a nejobvykleji bude 130°C.

Reakční směs je nutno zahřívát při nižších z uvedených teplot po značně dlouhou dobu, 12 až 30, přednostně 16 až 24, a nejvýhodněji 18 až 20 hodin. Při vyšších teplotách z výše uvedeného rozmezí reakce probíhá rychleji a reakční směs je třeba zahřívát po kratší dobu, od 0,5 hodiny do 4 hodin, obvykle od 0,75 hodiny do 3 hodin, a nejobvykleji 1 až 2 hodiny.

Volba vhodné teploty a doby pro dovedení reakce do konce je v rozsahu zkušeností odborníka znalého způsobů organické syntézy. Izolace produktu získaného výše popsaným způsobem, například vakuová filtrace, promývání vodou a vysušení ve vakuové sušárně, se provádí za použití obvyklých postupů, které jsou taktéž záležitostmi odborné rutiny. Vodítko také poskytuje dále uvedená tabulka hodnot, která ukazuje různé výtěžky, kterých se dosáhne při vytěsnění

arylfluoridu 2-methylimidazolem zprostředkovaném pevným hydroxidem sodným.

T a b u l k a 1 1 . 0 . 0

Reakční podmínky	Výtěžek (%) ¹	Čistota sloučeniny 1.0.0 ²	Izolovaný výtěžek (%) ³	Zbytková sloučenina 2.0.0 (%)
Pevný NaOH, práškováný; TBAC ⁴ 5% mol.; 100°C	93	98,9	92,3	1,7
Pevný NaOH, práškováný; TBAC 5% mol.; 130°C	92	102,7	94,5	0,86
Pevný NaOH, pelety; TBAC 5% mol.; 130°C	92	99,9	91,6	0,94
Pevný NaOH, práškováný; TBAC 1% mol.; 130°C	94	93,9	88,1	1,26
Pevný NaOH, pelety; 130°C	85	87,3	73,9	0,92
Pevný NaOH, pelety; 130°C	90	99,4	89,9	0
Pevný NaOH, práškováný; TBAC 1% mol.; voda 0,1 obj.; 130°C	93	95,2	88,4	0,43
Pevný NaOH, práškováný; TBAC 1% mol.; 130°C	90,5	98,0	88,7	0,46

¹Všechny procentní údaje jsou procenta hmotnostní.

²Měřeno pomocí HPLC.

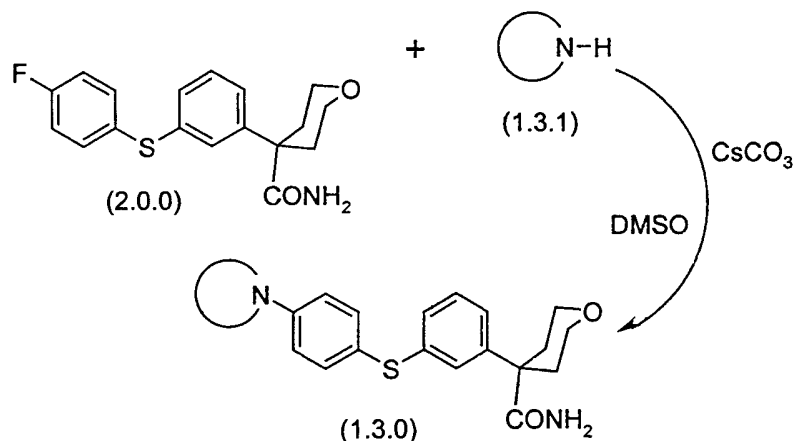
³Na bázi HPLC

⁴TBAC = tetra-n-butylamoniumchlorid

Alternativní způsob k výše popsanému způsobu výroby sloučenin obecného vzorce 1.3.0 rovněž představuje provedení

způsobu výroby podle vynálezu, ačkoliv se přednost dává způsobu popsanému bezprostředně výše. Tento alternativní způsob lze znázornit následujícím schematem syntézy 10.2.1

S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 2 . 1

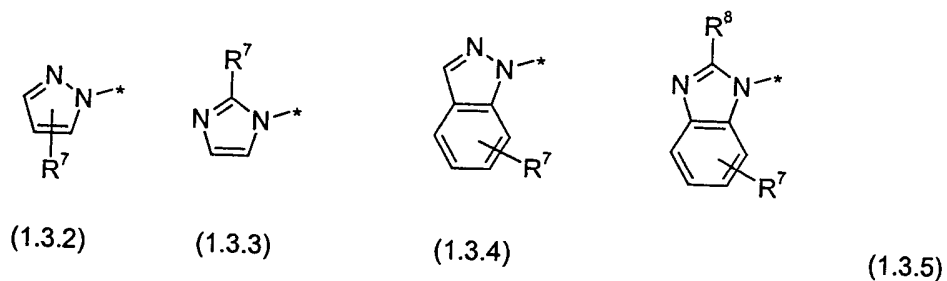


kde

zbytek vzorce 1.3.1



představuje elektronově deficitní monocyklickou nebo benzo-anelovanou bicyklickou N-heterocyklickou skupinu obsahující dva atomy dusíku obecného vzorce 1.3.2, 1.3.3, 1.3.4 nebo 1.3.5



kde

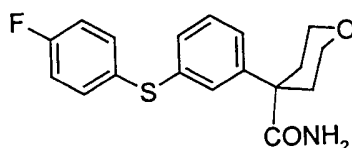
* je symbol, který představuje místo připojení zbytku obecného vzorce 1.3.2, 1.3.3, 1.3,4 nebo 1.3.5;

R^7 a R^8 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku; a arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku; přičemž uvedené alkyl- a arylskupiny jsou substituovány 0 až 2 substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu; hydroxyskupiny; kyanoskupiny; aminoskupiny; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; halogensubstituované alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; halogensubstituované alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; a dialkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí;

jehož podstata spočívá v tom, že se

(a) připraví reakční směs sestávající ze

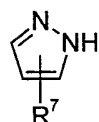
(1) tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu vzorce 2.0.0



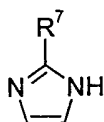
(2.0.0)

a

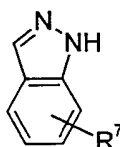
(2) elektronově deficitního monocyklického nebo benzoanelovaného bicyklického N-heterocyklu obsahujícího dva atomy dusíku obecného vzorce 1.3.6, 1.3.7, 1.3.8 nebo 1.3.9



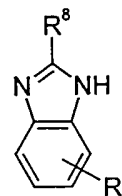
(1.3.6)



(1.3.7)



(1.3.8)



(1.3.9)

kde R^7 a R^8 mají výše uvedený význam;

(3) v aprotickém rozpouštědle, přednostně dimethylsulf-oxidu (DMSO);

(4) za přítomnosti uhličitany obecného vzorce 5.1.0

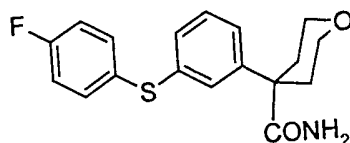


kde M má výše uvedený význam, přednostně uhličitany cesného, Cs_2CO_3 ;

načež se

(b) tato reakční směs zahřívá, přednostně při teplotě zpětného toku, pod atmosférou dusíku, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 1.3.0.

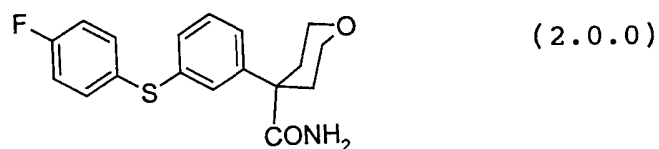
Při výše popsaném způsobu podle vynálezu je jedním z klíčových reaktantů sloučenina vzorce 2.0.0



(2.0.0)

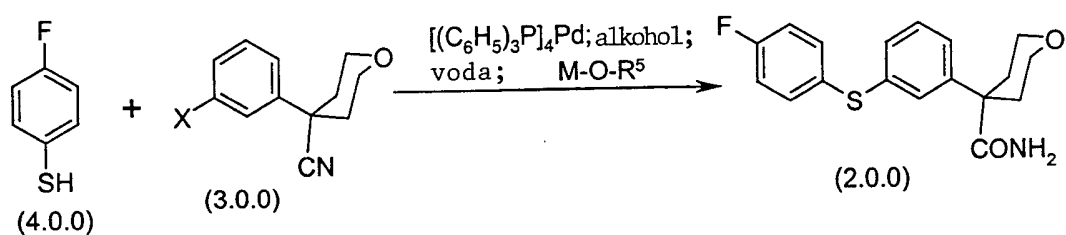
Tato sloučenina, tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamid, je také novým meziproduktem podle tohoto vynálezu. Aby bylo možno výše popsany způsob podle vynálezu realizovat, je tedy nutno poskytnout i způsob, kterým by tento nový reaktant/meziprodukt bylo možno připravovat. Dále je tudíž popsán další způsob podle vynálezu, jímž lze sloučeninu vzorce 2.0.0 připravovat.

Předmětem vynálezu je dále způsob výroby sloučeniny vzorce 2.0.0



Jeden z přednostních způsobů výroby nového meziprojektu vzorce 2.0.0 podle vynálezu je možno ilustrovat následujícím schematem syntézy 10.0.1

S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 0 . 1

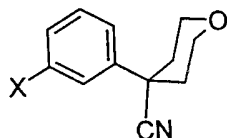


kde X, M a R⁵ mají význam uvedený v tomto textu.

Výše uvedený způsob podle vynálezu znázorněný ve schematu syntézy 10.0.1 je možno provádět tak, že se

(a) připraví reakční směs sestávající ze

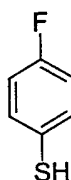
- (1) tetrahydro-4-(3-brom nebo jod-fenyl)-2H-pyran-4-nitrilu obecného vzorce 3.0.0



(3.0.0)

kde X představuje brom nebo jod a

- (2) 4-fluorthiofenolu vzorce 4.0.0



(4.0.0)

- (3) v rozpouštědle sestávajícím z alifatického alkoholu s řetězcem přímým nebo rozvětveným a 2 až 7 atomy uhlíku, popřípadě ve formě vodné směsi; přičemž v přednostním provedení je takovým alkoholem sekundární alkohol zvolený ze souboru sestávajícího z isopropylalkolu, sek.butanolu, isopentanolu a 2-heptanolu, popřípadě ve formě vodné směsi takového sekundárního alkoholu;

- (4) za přítomnosti silné báze obecného vzorce 5.0.0



kde

M představuje alkalický kov, prvek ze skupiny 1/Ia, zvolený ze souboru sestávajícího z lithia, Li; sodíku, Na; draslíku, K; rubidia, Rb; a cesia, Cs; a

R^5 představuje vodík, H; nebo alkylskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku;

přednostně členu zvoleného ze souboru sestávajícího z hydroxidu lithného, LiOH; hydroxidu sodného, NaOH; hydroxidu draselného, KOH; hydroxidu rubidného, RbOH; hydroxidu cesného, CsOH; methoxidu lithného, LiOCH₃; methoxidu sodného, NaOCH₃; methoxidu draselného, KOCH₃; methoxidu rubidného RbOCH₃; methoxidu cesného, CsOCH₃; ethoxidu lithného, LiOCH₂CH₃; ethoxidu sodného, NaOCH₂CH₃; ethoxidu draselného, KOCH₂CH₃; ethoxidu rubidného RbOCH₂CH₃; ethoxidu cesného, CsOCH₂CH₃; terc.butoxidu lithného, LiOC(CH₃)₃; terc.butoxidu sodného, NaOC(CH₃)₃; terc.butoxidu draselného, KOC(CH₃)₃; terc.butoxidu rubidného, RbOC(CH₃)₃; a terc.butoxidu cesného, CsOC(CH₃)₃; včetně směsí výše uvedených sloučenin;

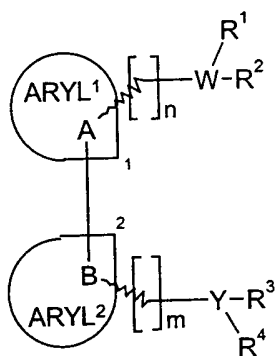
a dále

- (5) za přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodového kovu, který zahrnuje komplex palladia, který je přednostně zvolen ze souboru sestávajícího z tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0),
 $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$;
 tetrakis(methyldifenylfosfin)palladia (0),
 $[(C_6H_5)_2PCH_3]_4Pd(0)$;
 trans-dichlorbis(methyldifenylfosfin)palladia(II),
 $[(C_6H_5)_2PCH_3]_2PdCl_2$;
 aduktu dichlorbis[methylenbis(difenylfosfin)]dipalladium-dichlormethan;
 dichlorbis(trifenylfosfin)palladia(II),
 $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$;
 aduktu tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-chloroform; $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_3Pd_2 \cdot CHCl_3$;

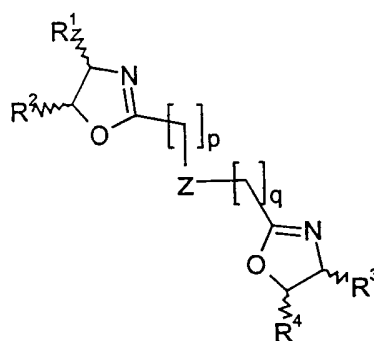
bis(dibenzylidenaceton)palladia(0),
 $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$;
 komplexu [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]dichlor-
 palladia(II) s dichlormethanem;
 bis[1,2-bis(difenylfosfino)ethan]palladia(II); a
 dimerního chloridu (π -allyl)palladnatého;

a dále

- (6) za přítomnosti pomocného ligandu pro katalyzátor na bázi přechodového kovu, který zahrnuje komplex palladia, přičemž tímto ligandem je bidentátní, chirální, osově nesymetrická aromatická sloučenina obecného vzorce 5.5.0 nebo 5.5.1



(5.5.0)



(5.5.1)

přičemž

ve sloučenině obecného vzorce 5.5.0

W a Y představují oba fosfor nebo dusík, nebo brány
 dohromady s R^1 , R^2 , R^3 a R^4 představují hydrogen-
 fosfát;

m a n představují nezávisle číslo 1 nebo 2;

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; fenylyskupiny; naftylyskupiny; bifenylyskupiny; tolylyskupiny; furylyskupiny; pyrrolylyskupiny; a pyridylyskupiny;

$ARYL^1$ a $ARYL^2$ jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z fenylyskupiny; bifenylyskupiny; 1- nebo 2-naftylyskupiny; pyridylyskupiny; a chinolylyskupiny; nebo

$ARYL^1$ a $ARYL^2$ mohou být brány dohromady za vzniku fenylyskupiny; naftylyskupiny; bifenylyskupiny; pyridylyskupiny; chinolylyskupiny; nebo cyklohexylyskupiny;

A a B představují oba atomy uhlíku, které jsou buď vázány přímo k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2 anebo jsou sousedními konstituentními atomy uhlíku označenými jako 1 a 2 zbytků $ARYL^1$ a $ARYL^2$, přičemž v tomto případě vazby připojené k A a B s neuvedenou orientací jsou připojeny k atomům uhlíku α vzhledem k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2; a tyto vazby s neuvedenou orientací musí mít opačnou orientaci, čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrický; a

ve sloučenině obecného vzorce 5.5.1

p a q představují nezávisle číslo 0, 1 nebo 2;

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají význam uvedený výše zvolený na nezávislém základě;

Z představuje skupinu $-N(R^5)-$ nebo $-(CH_2)-$, kde R^5 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

příčemž

p a q nemohou představovat číslo 0, když Z představuje skupinu $-N(R^5)-$; a pro vazby s neuvedenou orientací připojené k R^1 , R^2 , R^3 a R^4 platí, že takové vazby zbytků R^1 a R^2 musí mít opačnou orientaci než takové vazby zbytku R^3 a R^4 , čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrickým;

příčemž takovým pomocným ligandem je přednostně (S)-
-(-)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
(S-BINAP);

načež se

(b) tato reakční směs zahřívá, přednostně při teplotě zpětného toku, přednostně po dobu 12 až 36 hodin, výhodněji 18 až 24 hodin, čímž se získá uvedená sloučenina vzorce 2.0.0, která se popřípadě izoluje za použití obvyklých separačních postupů.

Způsobem popsaným výše se získá asymetricky substituovaný diarylether. Reakce, která probíhá, současně také vede k hydrolýze nitrilového substituentu za vzniku odpovídajícího karboxamidového substituentu. Bylo zjištěno, že pro dokončení výše popsaného způsobu s přijatelnými výtěžky nového meziprojektu vzorce 2.0.0 je důležitých několik faktorů.

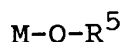
Jedním takovým faktorem je rozpouštědlo, v němž se reakce provádí. Toto rozpouštědlo je tvořeno alifatickým alkoholem s řetězcem přímým nebo rozvětveným a celkem 2 až 7 atomy uhlíku. Alkoholického rozpouštědla je taktéž možno použít ve směsi s vodou, tj. ve formě vodné směsi obsahující vhodné množství tohoto alkoholu. I když alkoholická rozpouštědla jsou s vodou mísitelná téměř v každém poměru, bylo

zjištěno, že je žádoucí udržet poměr objemu alkoholu k objemu vody v rozmezí od 25 : 1 do 3 : 1, přednostně v rozmezí od 10 : 1 do 5 : 1.

Také se zjistilo, že pro použití při způsobu podle tohoto vynálezu je nejvhodnějším alifatickým alkoholem s řetězcem přímým nebo rozvětveným a celkem se 2 až 7 atomy uhlíku sekundární alkohol zvolený ze souboru sestávajícího z isopropylalkoholu, sek.butanolu, isopentanolu a 2-heptanolu. Z těchto přednostních sekundárních alkoholů se zvláštní přednost dává isopropylalkoholu. Uvedené sekundární alkoholy je popřípadě také možno použít ve formě vodné směsi, jak je podrobně popsáno výše.

Reakční teplotu je při výše popsaném způsobu podle vynálezu možno regulovat volbou alkoholického rozpouštědla, jež je závislá na stupni reaktivity substrátu. Například u reaktantu vzorce 3.0.0, kde X představuje jod, bylo zjištěno, že reakci lze snadno provádět v refluxujícím isopropylalkoholu. V případě reaktantu vzorce 3.0.0, kde X představuje brom, se zjistilo, že reakci je možno snadno provádět v refluxujícím sek.butanolu. Reakce zahrnující aryljodid při výše popsaném způsobu podle vynálezu, tj. když v reaktantu vzorce 3.0.0 X představuje jod, probíhá rychle a lze ji dokončit během několika málo hodin. Oproti tomu reakce zahrnující arylbromid, tj. když X v reaktantu vzorce 3.0.0 představuje brom, probíhá pomaleji než reakce zahrnující aryljodid a dokončení reakce vyžaduje výrazně delší zahřívání, po dobu více než 10 hodin. Avšak prodloužené zahřívání reakční směsi v případě obou reakcí nemá negativní účinek na výtěžek výsledného diarylthioetheru, tj. diarylsulfidu.

Jiným takovým faktorem je použití silné báze obecného vzorce 5.0.0



(5.0.0)

kde

M představuje alkalický kov, prvek ze skupiny 1/Ia, zvolený ze souboru sestávajícího z lithia, Li; sodíku, Na; draslíku, K; rubidia, Rb; a cesia, Cs; a

R^5 představuje vodík, H; nebo alkylskupinu s přímým a rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku.

Přednostní silné báze zahrnují člen zvolený ze souboru sestávajícího z hydroxidu lithného, LiOH; hydroxidu sodného, NaOH; hydroxidu draselného, KOH; hydroxidu rubidného, RbOH; hydroxidu cesného, CsOH; methoxidu lithného, LiOCH₃; methoxidu sodného, NaOCH₃; methoxidu draselného, KOCH₃; methoxidu rubidného RbOCH₃; methoxidu cesného, CsOCH₃; ethoxidu lithného, LiOCH₂CH₃; ethoxidu sodného, NaOCH₂CH₃; ethoxidu draselného, KOCH₂CH₃; ethoxidu rubidného RbOCH₂CH₃; ethoxidu cesného, CsOCH₂CH₃; terc.butoxidu lithného, LiOC(CH₃)₃; terc.butoxidu sodného, NaOC(CH₃)₃; terc.butoxidu draselného, KOC(CH₃)₃; terc.butoxidu rubidného, RbOC(CH₃)₃; a terc.butoxidu cesného, CsOC(CH₃)₃.

Výše uvedené silné báze je možno používat ve formě vzájemných směsí, ale přednost se dává použití jediné báze. Z výše uvedených silných bází se větší přednost dává hydroxidu sodnému, NaOH; hydroxidu draselnému, KOH; ethoxidu sodnému, NaOCH₂CH₃; a terc.butoxidu draselnému, KOC(CH₃)₃.

Dalším faktorem, na němž závisí úspěšné dokončení výše popsaného způsobu podle vynálezu je použití katalyzátoru na bázi přechodového kovu zahrnujícího komplexní sloučeniny palladia. Z komplexních sloučenin palladia, kterým se dává přednost při způsobu podle tohoto vynálezu, se větší

přednost dává výše uvedeným katalyzátorům. Tyto sloučeniny, jimž se dává větší přednost, jsou členy zvolenými ze souboru sestávajícího z

tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0)

vzorce $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$;

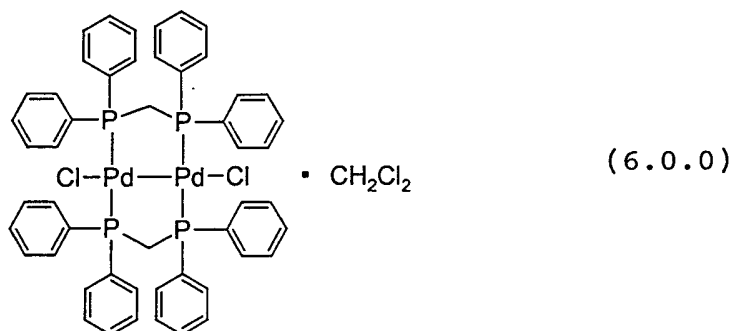
tetrakis(methyldifenylfosfin)palladia(0),

vzorce $[(C_6H_5)_2PCH_3]_4Pd(0)$;

trans-dichlorbis(methyldifenylfosfin)palladia(II),

vzorce $[(C_6H_5)_2PCH_3]_2PdCl_2$;

aduktu dichlorbis[methylenbis(difenylfosfin)]dipalladium-dichlormethan vzorce 6.0.0



dichlorbis(trifenylfosfin)palladia(II)

vzorce $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$;

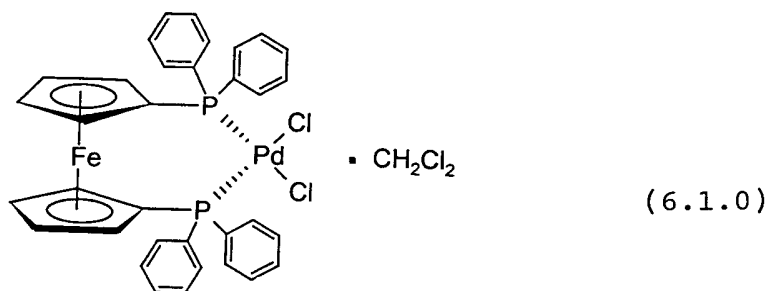
aduktu tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-chloroform

vzorce $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_3Pd_2 \cdot CHCl_3$;

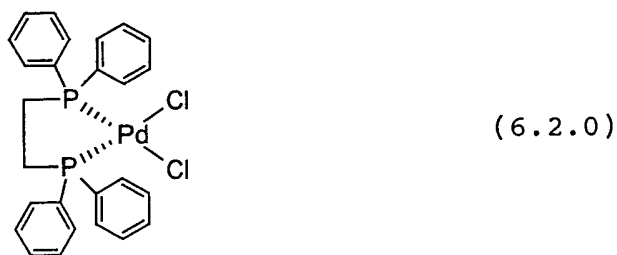
bis(dibenzylidenaceton)palladia(0)

vzorce $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$;

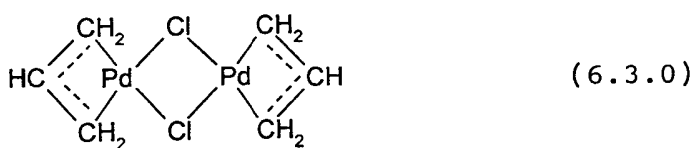
komplexu [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]dichlorpalladia(II)
s dichlormethanem vzorce 6.1.0



bis[1,2-bis(difenylfosfino)ethan]palladia(II) vzorce 6.2.0



a dimerního chloridu (π -allyl)palladnatého vzorce 6.3.0

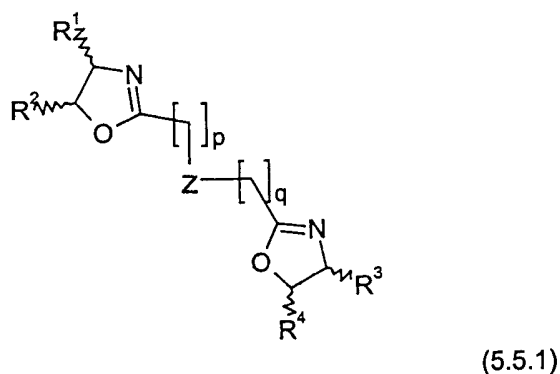
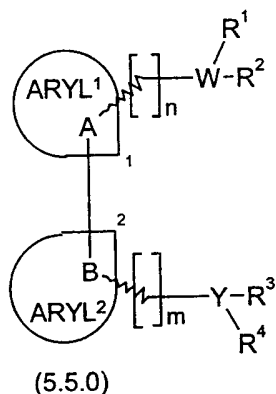


Z výše uvedených komplexních sloučenin palladia se největší přednost dává tetrakis(trifenylfosfin)palladiu(0), $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$.

Nejdůležitějším faktorem, který ovlivňuje uspokojivé dokončení způsobu podle vynálezu je použití pomocného ligandu pro katalyzátor na bázi přechodového kovu obsahující-

cí komplexní sloučeninu palladia. Bylo zjištěno, že zvolením a použitím konkrétního typu pomocného ligandu lze velmi výrazně zlepšit účinnost a výtěžky produktu výše popsaného způsobu. Konkrétním typem ligandu, který se má zvolit a použít je bidentátní, chirální, osově nesymetrická aromatická sloučenina. Takový pomocný ligand pracuje spolu s katalyzátorem na bázi přechodového kovu zahrnující komplexní sloučeninu palladia tak, že pohání a řídí mechanismus, jímž probíhají reakce při způsobech podle tohoto vynálezu. Podrobnosti o skutečných a předpokládaných úlohách pomocného ligandu při způsobech podle vynálezu jsou uvedeny dále.

Pomocný ligand, který se má zvolit a použít spolu s katalyzátorem na bázi přechodového kovu zahrnujícím komplexní sloučeninu palladia při způsobech podle vynálezu je bidentátní, chirální, osově nesymetrická aromatická sloučenina obecného vzorce 5.5.0 nebo 5.5.1



příčemž

ve sloučenině obecného vzorce 5.5.0

W a Y představují oba fosfor nebo dusík, nebo brány dohromady s R^1 , R^2 , R^3 a R^4 představují hydrogenfosfát;

m a n představují nezávisle číslo 1 nebo 2;

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; fenylyskupiny; naftylskupiny; bifenylyskupiny; tolylskupiny; furylskupiny; pyrrolylskupiny; a pyridylskupiny;

$ARYL^1$ a $ARYL^2$ jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z fenylyskupiny; bifenylyskupiny; 1- nebo 2-naftylskupiny; pyridylskupiny; a chinolylyskupiny; nebo

$ARYL^1$ a $ARYL^2$ jsou brány dohromady za vzniku členu zvoleného ze souboru sestávajícího z fenylyskupiny; naftylskupiny; bifenylyskupiny; pyridylskupiny; chinolylyskupiny; a 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-diylskupiny;

A a B představují oba atomy uhlíku, které jsou buď vázány přímo k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2 anebo jsou sousedními konstituentními atomy uhlíku označenými jako 1 a 2 zbytků $ARYL^1$ a $ARYL^2$, přičemž v tomto případě vazby připojené k A a B s neuvedenou orientací jsou připojeny k atomům uhlíku α vzhledem k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2; a tyto vazby s neuvedenou orientací musí mít opačnou orientaci, čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrický; a

ve sloučenině obecného vzorce 5.5.1

p a q představují nezávisle číslo 0, 1 nebo 2;

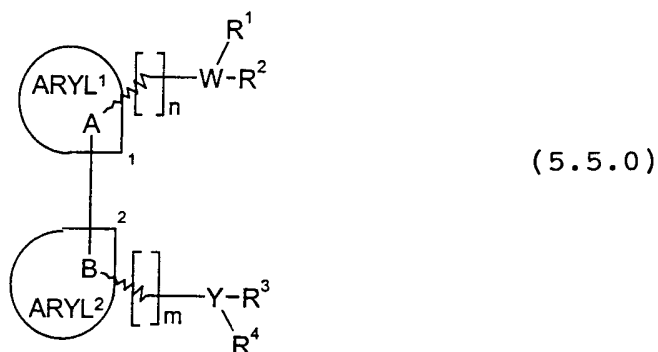
R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají význam uvedený výše zvolený na nezávislém základě;

Z představuje skupinu $-N(R^5)-$ nebo $-(CH_2)-$, kde R^5 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

příčemž

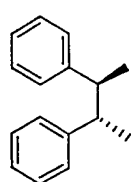
p a q nemohou představovat číslo 0, když Z představuje skupinu $-N(R^5)-$; a pro vazby s neuvedenou orientací připojené k R^1 , R^2 , R^3 a R^4 platí, že takové vazby zbytků R^1 a R^2 musí mít opačnou orientaci než takové vazby zbytku R^3 a R^4 , čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrickým.

V pomocném ligandu obecného vzorce 5.5.0

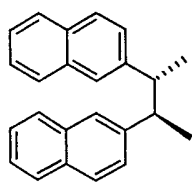


jsou zbytky $ARYL^1$ a $ARYL^2$ nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z fenylskupiny; bifenylskupiny; 1- nebo 2-naf- tylskupiny; pyridylskupiny; a chinolylskupiny; zatímco A a B představují oba atomy uhlíku, které jsou buď vázány přímo k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2 anebo jsou sousedními konstituentními atomy uhlíku označenými jako 1 a 2 zbytků $ARYL^1$ a $ARYL^2$, přičemž v tomto případě vazby připojené k A a B s neuvedenou orientací jsou připojeny k atomům uhlíku α vzhledem k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2; a tyto vazby s neuvedenou orientací musí mít opačnou orientaci, čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrický.

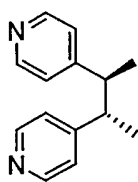
V přednostním provedení A a B tvoří sousední konstituentní části zbytků ARYL¹ a ARYL², a tato podmínka vede ke konfiguraci, v níž aromatické skupiny, které tvoří zbytky ARYL¹ a ARYL² jsou navzájem vázány kovalentní vazbou uhlík-uhlík. Toto uspořádání planárních aromatických skupin poskytuje přidavnou pevnost, o níž se předpokládá, že dále posiluje enantioselektivitu usnadněnou opačnou orientací vazeb na druhé straně A a B. Příklady těchto přednostních provedení, jakož i provedení, kterým se dává menší přednost, kde A a B jsou přímo vázány ke zbytku ARYL¹ a ARYL², je možno ilustrovat následujícími zbytky parciálních vzorců 5.6.1 až 5.6.9



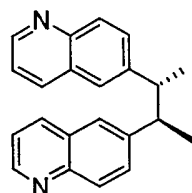
(5.6.1)



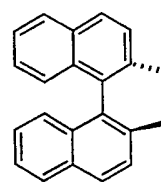
(5.6.2)



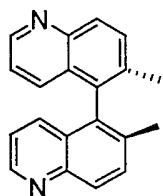
(5.6.3)



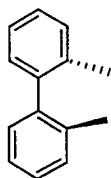
(5.6.4)



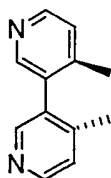
(5.6.5)



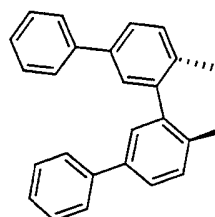
(5.6.6)



(5.6.7)

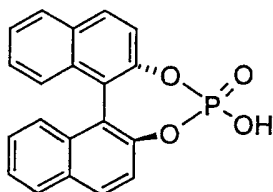


(5.6.8)



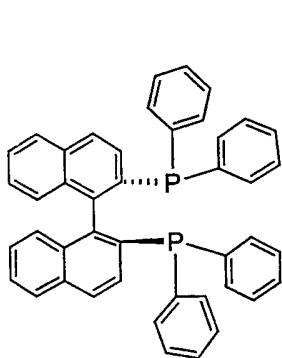
(5.6.9)

V přednostním provedení tohoto vynálezu m a n představují číslo 1 a W a Y oba představují fosfor, nebo brány dohromady s R¹, R², R³ a R⁴ představují hydrogenfosfát. Hydrogenfosfát přednostně obsahuje 1,1'-binaftylskupinu a lze ho znázornit vzorcem 5.7.1

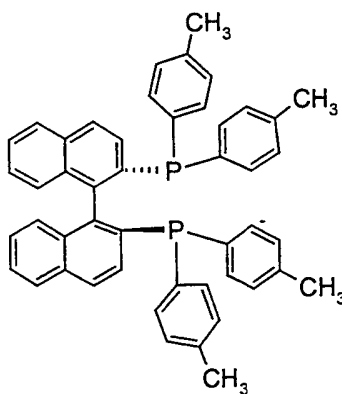


(5.7.1)

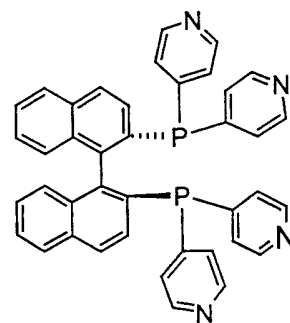
Přednostními entitami, které obsahují fosfor, jsou sloučeniny, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou stejné a představují fenylskupinu, p-tolylskupinu nebo pyridylskupinu. Pokud se tyto přednosti spojí s 1,1'-binaftylskupinou, jako přednostním významem A a B a ARYL¹ a ARYL², jsou výsledkem následující přednostní pomocné ligandy, které odpovídají obecnému vzorci 5.5.0, a lze je znázornit vzorci 5.7.2 až 5.7.4



(5.7.2)

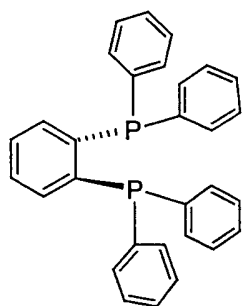


(5.7.3)

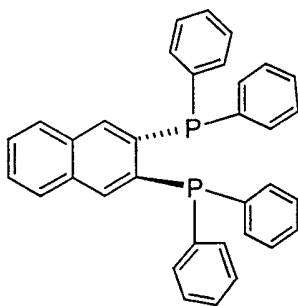


(5.7.4)

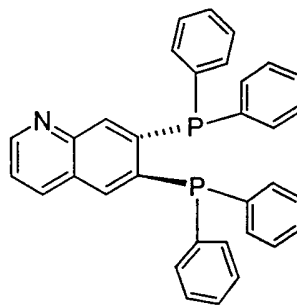
V dalších provedeních pomocných ligandů, kterých se používá při způsobem výroby podle tohoto vynálezu, jsou ARYL¹ a ARYL² brány dohromady za vzniku členu zvoleného ze souboru sestávajícího z fenylskupiny; naftylskupiny; bifenylskupiny; pyridylskupiny; chinolylskupiny; a 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-diylskupiny. V těchto provedeních A a B tvoří sousední konstituentní atomy uhlíku těchto členů. Za použití přednostního bis(difenylfosfino)vého zbytku znázorněného výše, například v entitě vzorce 5.7.2, vznikají další provedení pomocných ligandů podle vynálezu, které lze znázornit vzorci 5.7.5 až 5.7.9



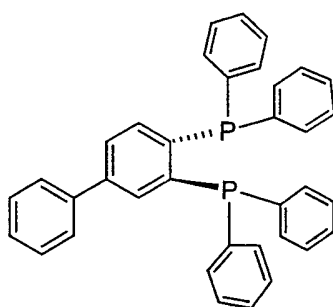
(5.7.5)



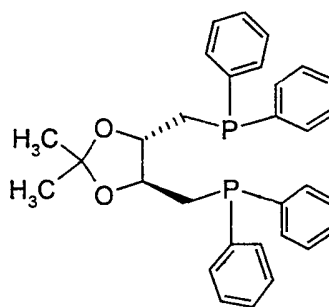
(5.7.6)



(5.7.7)



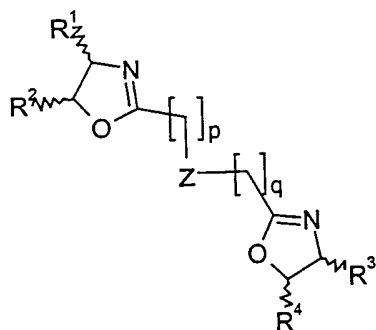
(5.7.8)



(5.7.9)

Pomocný ligand vzorce 5.7.9 uvedeného výše je (+)-2,3-O-isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(difenylfosfino)butan, což je látka dostupná na trhu.

V pomocných ligandech obecného vzorce 5.5.1



(5.5.1)

p a q představují nezávisle číslo 0, 1 nebo 2;

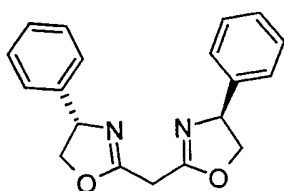
R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; fenylyskupiny; naftylyskupiny; bifenylyskupiny; tolylyskupiny; furylyskupiny; pyrrolylyskupiny; a pyridylyskupiny;

Z představuje skupinu $-N(R^5)-$ nebo $-(CH_2)-$, kde R^5 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

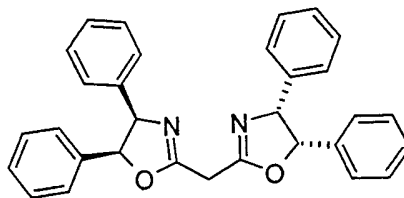
příčemž

p a q nemohou představovat číslo 0, když Z představuje skupinu $-N(R^5)-$; a pro vazby s neuvedenou orientací připojené k R^1 , R^2 , R^3 a R^4 platí, že takové vazby zbytků R^1 a R^2 musí mít opačnou orientaci než takové vazby zbytku R^3 a R^4 , čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrickým.

Přednostní provedení pomocných ligandů obecného vzorce 5.5.1 zahrnují ligandy, kde p a q představují oba číslo 0, Z představuje skupinu CH_2 a R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou všechny definovány jako fenylyskupina nebo R^2 a R^4 představují vodík, zatímco R^1 a R^3 představují fenylyskupinu. Výsledná přednostní provedení lze znázornit vzorci 5.8.1 a 5.8.2



(5.8.1)

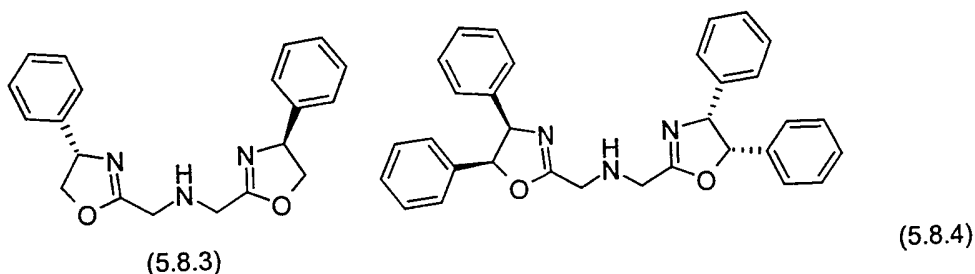


(5.8.2)

Sloučeninou vzorce 5.8.1 je 2,2'-methylenbis[(4S)-4-fenyl-2-oxazolin] a sloučeninou vzorce 5.8.2 je 2,2'-methylen-

bis[(4R,5S)-4,5-difenyl-2-oxazolin]. Obě tyto látky jsou dostupné na trhu.

Jako další provedení pomocných ligandů, kterých se používá při způsobech výroby podle vynálezu, je možno uvést sloučeniny, kde Z představuje skupinu NR^5 , kde R^5 představuje vodík; p a q oba představují číslo 1; a R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou všechny definovány jako fenylskupina nebo R^2 a R^4 představují vodík, zatímco R^1 a R^3 představují fenylskupinu. Výsledná přednostní provedení lze znázornit vzorci 5.8.3 a 5.8.4

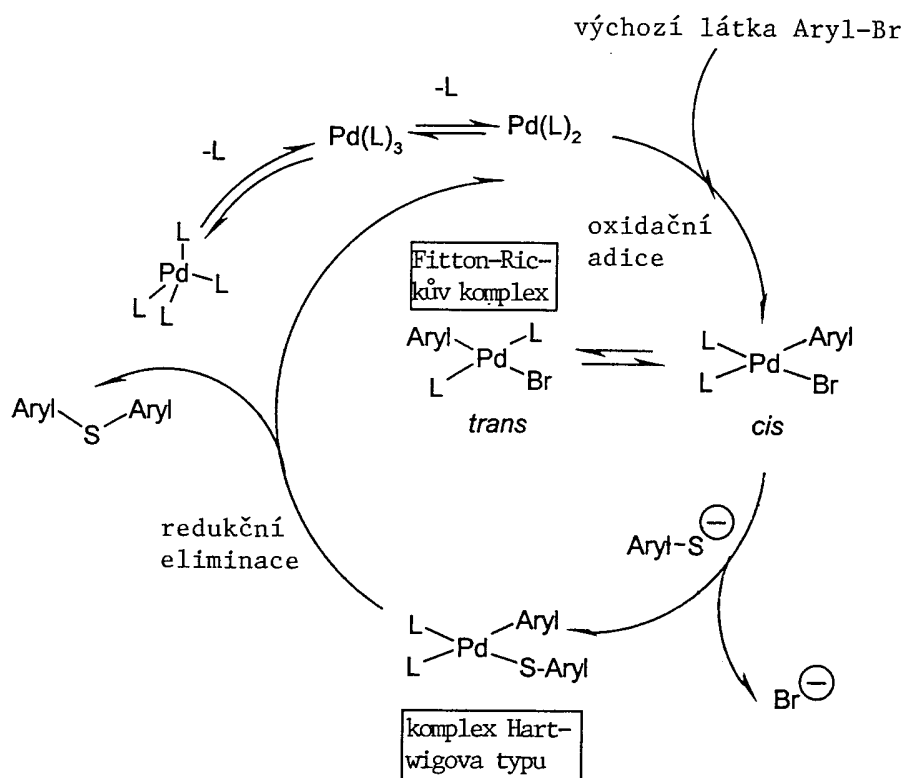


Palladiem katalyzované kopulační reakce thiofenolů a aryljodidů, které vedou k diarylthioeterům, jsou poprvé zmiňovány v publikaci Migita et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 1385 až 1389 (1980). Při Migitově reakci, která souvisí se způsobem výroby podle tohoto vynálezu, se bromnitril převádí na fluorovaný amid, jak je to znázorněno ve schématu syntézy 10.0.1 výše a popsáno v následující diskusi.

Katalytický cyklus Migitovy reakce je do jisté míry podobný Heckově reakci v tom, že se za aktivní katalytickou složku považuje čtrnáctielektronové palladium v oxidačním stavu 0 se dvěma připojenými ligandy obsahujícími fosfor. Viz například Classics in Total Synthesis, K. C. Nikolaou a E. J. Sorensen, str. 567, VCH 1996, Weinheim, SRN, New York, USA, Basilej, Švýcarsko, Cambridge, Anglie, Tokyo, Japonsko.

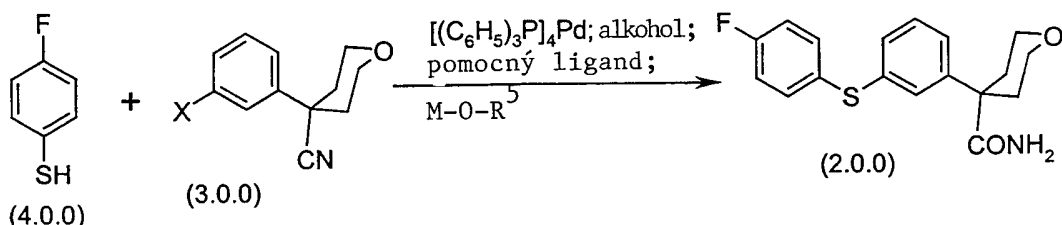
Katalytický cyklus Migitovy reakce je znázorněn v následujícím schematu syntézy 10.4.0

S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 4 . 0



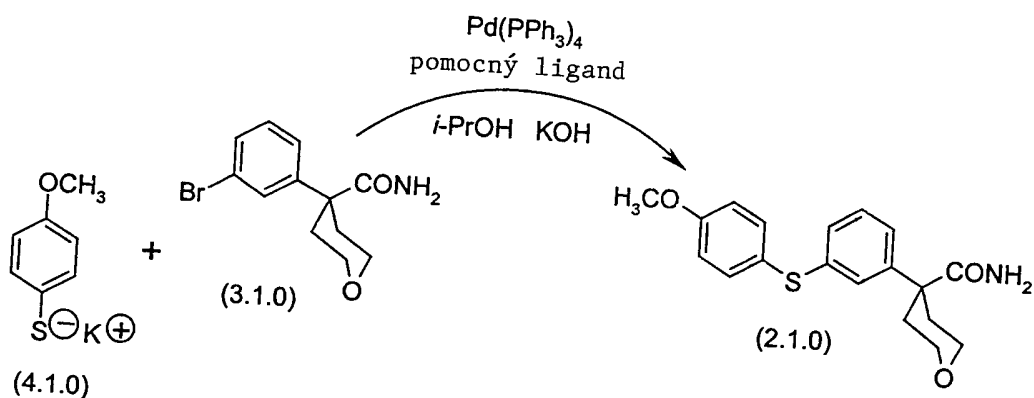
O objevu a izolaci adičního komplexu palladium-síra z odpovídajícího výchozího thiofenolu a aryljodidu podali zprávu Hartwig et al., v J. Am. Chem. Soc. 120, 9205 až 9219 (1998). Předpokládá se, že Hartwigův komplex je prekursorem, z něhož jsou redukční eliminací vypuzeny diarylthioethery a regeneruje intermediární čtrnáctielektronové palladium(0), čímž se umožní pokračování katalytického cyklu. Aplikace této katalyzované sekvence na způsoby podle vynálezu je znázorněna ve schematu syntézy 10.0.1 výše, které je zde pro účelnost uvedeno znovu.

S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 0 . 1



Jak již bylo uvedeno, reakce podle schematu syntézy 10.0.1 kromě modifikované Migityovy reakce zahrnuje také simultánní hydrolýzu nitrilu na amid. To je žádoucí chemická transformace, která zvyšuje eleganci celkové syntézy sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 a zkracuje její dobu, ale reakční mechanismus je složitější, než u katalyzované reakce bez takové transformace. Pro snažší pochopení základního mechanismu a zajištění reprodukovatelnosti chování reakce uhlík-síra a právě popsaného účinku pomocných ligandů byl vyvinut jednodušší model katalyzované sekvence znázorněný ve schematu syntézy 10.5.0

S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 5 . 0



Model znázorněný ve schematu syntézy 10.5.0 se provádí za použití 1% mol. katalytického komplexu na bázi

přechodového kovu, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, který obsahuje hmotnostně pouze 9 % palladia. Toto pevné minimální množství palladia bylo zvoleno za účelem snížení nákladů a snížení množství zbytkového palladia v konečném produktu a také za účelem zajištění předem stanoveného množství palladia, které se má odstranit během dalšího zpracování. Cílem je stanovit, zda přidavkem katalytického množství pomocných ligandů lze dosáhnout významného zvýšení reakční rychlosti. Při této zkoušce byl jako pomocný ligand zvolen 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (BINAP), kterého bylo použito v množství 2 % mol. Hlavní reaktanty, thiofenol a arylbromid spolu reagovaly v ekvimolárních poměrech a katalyzátoru, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, bylo použito v množství 1 % mol. Báze, hydroxidu draselného bylo použito v množství 2 mol, vztaženo na arylbromid. Jako rozpouštědla bylo použito isopropylalkoholu, a v některých případech byly přidány 2 moly vody, vztaženo na arylbromid. Reakce se prováděla při teplotě -82°C .

Za použití pomocného ligandu došlo při obou reakcích podle schemat syntézy 10.0.1 a 10.5.0 ke zvýšení reakčního výtěžku o více než 10 procentních bodů a zlepšení reakční rychlosti. Optimální doba pro dokončení reakce podle schematu syntézy 10.0.1 za použití (S)-BINAP byla stanovena na 6 až 7 hodin, oproti více než 16 hodinám bez použití pomocného ligandu. Optimální doba pro dokončení reakce podle schematu syntézy 10.5.0 za použití (S)-BINAP byla stanovena na asi 6 hodin, oproti více než 18 hodinám bez použití pomocného ligandu. Tyto údaje jsou souhrnně znázorněny v grafu 12.0.0 na obr. 1A a jemu odpovídající tabulce 11.0.1 a grafu 12.0.1 na obr. 1B a jemu odpovídající tabulce 11.0.2.

T a b u l k a 1 1 . 0 . 1

Čas (h)	Chirální (S)-BINAP	Racemický BINAP	bez BINAP	Chirální (R)-BINAP
0	0,2	0,7	0,04	0,6
0,5	5	6,6	3,3	5,3
1	17,5	14,4	7,0	11,3
1,5	32,3	20,5		19,1
2,0	37	25,8	17,7	22,0
2,5	51,4	28,0		26,7
3,0	56,8	33,4	21,9	31,1
3,5	62,4	45,2		32
4,0	69,8	52,5	31,9	41,7
5,0	77,3	51,5	41,2	52,0
6,0	82,4	58,7	45,4	60,1
7,0	85,9	64,7	52,4	67
8,0	85,7	70,6	57,1	70,9
9,0	83,8	76,8	63,1	77,7
10,0	80,9	77,7	67,4	76,7
11,0		82,0	68,2	75,7
13,0			71,7	74,2
12,0		81,2		76,7
15,0			73,8	
17,0			75,2	
19,0			73,2	
21,0			67,5	
24,0			73,8	

T a b u l k a 1 1 . 0 . 2

Čas (h)	Chirální (S)- -BINAP	Racemický BINAP	bez BINAP
0	0,2	0,7	0,04
0,5	5	6,6	3,3
1	17,5	14,4	7,0
1,5	32,3	20,5	
2,0	37	25,8	17,7
2,5	51,4	28,0	
3,0	56,8	33,4	21,9
3,5	62,4	45,2	
4,0	69,8	52,5	31,9
5,0	77,3	51,5	41,2
6,0	82,4	58,7	45,4
7,0	85,9	64,7	52,4
8,0	85,7	70,6	57,1
9,0	83,8	76,8	63,1
10,0	80,9	77,7	67,4
11,0		82,0	68,2
12,0		81,2	
13,0			71,7
15,0			73,8
17,0			75,2
19,0			73,2
21,0			67,5
24,0			73,8

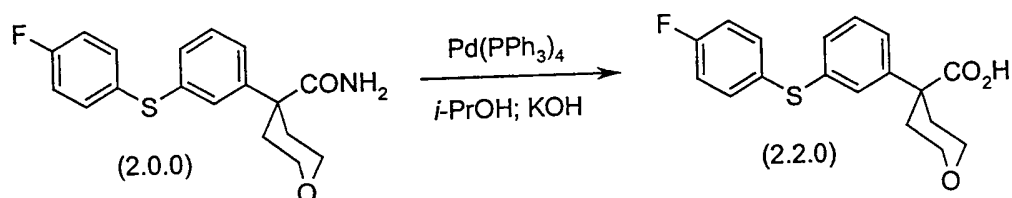
Na základě zjištění učiněných v průběhu výše popsaných reakcí, které jsou modifikacemi Migitovy reakce, lze usoudit, že pomocné ligandy, kterých se používá při způsobech výroby podle tohoto vynálezu a které jsou definovány v tomto textu, je možno používat i při jiných reakcích katalyzovaných palladiem. Zjistilo se například, že za použití racemického BINAP se dosáhne významného zvýšení výtěžků, ve srovnání s jinými v současné době dostupnými ligandovými systémy obsahujícími fosfor, a také významného zvýšení reakční rychlosti, pokud se ho použije v množství 2 % mol., vztaženo na zúčastněné hlavní reaktanty. Je známo, že v případě reakcí, jichž se účastní kyslíkaté a dusíkaté nukleofily, ligandy, jako BINAP a DPPF, 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen, zvyšují výtěžek a rychlost takových reakcí. Tento výsledek byl připsán malému úhlu připojení ("bite-angle"), který vykazují ligandy, které tvoří intermediární komplexy zahrnuté v katalytickém cyklu, což dále vede k příznivé redukční eliminaci. DPPF však nevykázal žádný takový příznivý účinek na výtěžky a rychlost reakcí při způsobech podle vynálezu. Bylo tedy možno formulovat domněnku, že ačkoliv "bite-angle" ligandů obecně zůstává důležitý v závislosti na daných specifických stereochemických parametrech, nepředstavuje kritický znak pomocného ligandu, kterého se používá při způsobech výroby podle tohoto vynálezu.

Také se s překvapením zjistilo, že u reakcí znázorněných ve schemech syntézy 10.0.1 a 10.5.0 se dosáhne zvýšení reakční rychlosti a vyššího výtěžku, když se použije konkrétních stereoisomerních forem pomocných ligandů podle vynálezu namísto racemických forem. Pokud se například (R)-BINAP nebo (S)-BINAP použije odděleně namísto BINAP, (rac)-BINAP, v ekvivalentních koncentracích, dosažené výsledky jsou ještě lepší. Například reakce podle schématu syntézy 10.0.1 je optimálně dokončena v průběhu 22 až 24

hodin, pokud se nepoužije žádného pomocného ligandu, oproti 8 až 10 hodinám za použití (rac)-BINAP. Pokud se však použije (R)- nebo (S)-BINAP, sníží se doba potřebná pro dokončení reakce na 5 až 6 hodin. Podobných výsledků bylo dosaženo při reakci podle schematu syntézy 10.5.0.

Použití opticky aktivní, tj. stereoisomerní formy pomocných ligandů podle vynálezu, například pomocného ligandu (R)- nebo (S)-BINAP, poskytuje další neočekávanou výhodu při způsobech výroby podle tohoto vynálezu, kterou je potlačení nežádoucích vedlejších reakcí. Bylo například zjištěno, že při provádění reakce podle schematu syntézy 10.0.1 prodělává hlavní reakční produkt, fluorovaný amid vzorce 2.0.0, další konverzi na odpovídající fluorovanou karboxylovou kyselinu vzorce 2.2.0, jak je to znázorněno v následujícím schematu syntézy 10.6.0

S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 6 . 0



Pokud se při jednom z výše popsaných způsobů nepoužije pomocného ligandu, typický reakční profil vykazuje tvorbu několika vedlejších produktů, včetně kyseliny vzorce 2.2.0. Po asi 6 hodinách reakce vznikají znatelná množství kyseliny vzorce 2.2.0, a po 24hodinovém vystavení homogenním katalytickým reakčním podmínkám se toto množství zvýší na asi 10 % výtěžku. Oproti tomu se překvapivě zjistilo, že pokud se při způsobech podle vynálezu použije zde definovaných pomocných katalyzátorů, je vedlejší reakce, při níž

vzniká karboxylová kyselina vzorce 2.2.0, účinně potlačena, takže se na požadovaný konečný produkt vzorce 2.0.0 převede výrazně větší množství původních výchozích látek.

Tyto výsledky jsou znázorněny na obr. 2A (grafu 12.0.2) a jemu odpovídající tabulce 11.0.3 a obr. 2B (grafu 12.0.3) a jemu odpovídající tabulce 11.0.4.

T a b u l k a 11.0.3

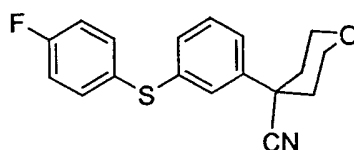
Čas (h)	(2.0.0)	(3.1.0)	(4.0.0)	(3.3.0)	(2.1.0)	(2.2.0)
0	13,5	32,3	51,1	0,2	0	1
0,5	29,7	30,5	32,7	1,4	0	4,3
1,0	40,4	28,3	19,1	3,4	0	7,4
1,5	45,8	25,8	10,1	6,6	0	8,8
2,0	37,1	29	6,3	11,9	0,13	11,8
2,5	44,4	21,8	2,1	15,2	0,2	10
3,0	41,1	20,9	0,7	21,5	0,3	9,2
3,5	39,0	18,9	0,3	27,9	0,6	7,1
4,0	35,5	18,2	0,1	34,3	0,9	5,6
5,0	31	15,2	0,1	41,6	1,5	3,1
6,0	27,6	14,5	0,1	48,4	2,4	2,1
7,0	23,0	12,5	0,1	53,8	3	1,4
8,0	18,8	11	0,09	59,8	3,8	1
9,0	13,8	9,0	0,08	66	4,6	0,8
10,0	8,5	6,5	0,03	69,9	4,7	0,7
11,0	4,8	6,2	0,02	76	6,2	0,7
12,0	2	5,2	0,02	78,2	6,9	0,6
13,0	1,3	4,7	0,02	77,1	7,3	0,6
14,0	0,9	4,9	0,02	77,5	8,7	0,6
15,0	0,6	5,2	0,01	76,6	9,6	0,6
16,0	0,5	5,5	0,02	76,2	10,3	0,7

T a b u l k a 1 1 . 0 . 4

Čas (h)	(4.0.0)	(3.1.0)	(2.0.0)	(2.2.0)	(2.1.0)
0	27,2	44,5	1,2	0	14,1
0,4	14,7	13,9	12,3	0	40
0,8	4,6	1	34,8	0,2	46
1,3	1,4	0,07	51,6	0,4	38,2
1,7	0,4	0,05	61,5	0,7	32,5
2,1	0,09	0,04	68,4	1,0	26,4
2,5	ND	0,03	72,7	1,0	22,1
3,0	ND	0,02	75,7	1,3	18,7
3,5	ND	0,02	80,4	1,4	13,8
4,0	ND	0,02	83,2	1,6	10,6
4,5	ND	0,01	86,0	1,6	8,0
5,0	ND	0,02	87,4	1,8	6,2
5,5	ND	0,02	88,6	1,9	4,8
6,0	ND	0,02	85,9	2,9	5,4
6,5	ND	0,01	90	2,2	2,8
7,0	ND	0,01	88,8	3,0	2,6
7,5	ND	0,007	90,4	2,5	1,7
8,0	ND	0,007	90,7	2,9	1,6

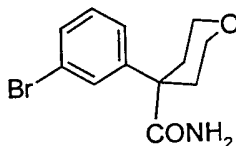
Po dokončení reakce podle schematu syntézy 10.0.1 se k reakční směsi přidá voda, aby se dosáhlo vysrážení a následné krystalizace kopulačního produktu vzorce 2.0.0. Podmínky reakčního zpracování jsou bážické, takže před izolací produktu je veškerá karboxylová kyselina vzniklá během reakce zcela eliminována. Eliminace této karboxylové kyseliny je tedy dalším znakem způsobu podle tohoto nálezu, který je zvláště užitečný, jelikož je tak z izolovaného meziproduktu vzorce 2.0.0 odstraněna veškerá kontaminace sloučeninou karboxylové kyseliny vzorce 2.2.0. To je výsledek skutečnosti, že tato sloučenina karboxylové kyseliny zůstává zcela rozpustěna ve vodných neutralizačních loužích ve formě karboxylátového aniontu. Tohoto užitečného výsledku se dosáhne dokonce i v případě, že kontaminující množství sloučeniny karboxylové kyseliny činí i 10 % reakčního výtěžku. Čistá intermediární sloučenina vzorce 2.0.0 se tedy izoluje snadno.

Dále bylo zjištěno, že reakční dráha, která je upřednostňována v případech, kdy se při reakci použije zde definovaného pomocného ligandu, se liší od dráhy reakce prováděné bez použití pomocného ligandu. Zjistilo se tedy, že za přítomnosti katalytického množství (S)-BINAP reakce probíhá zejména přes fluorovaný nitrilový meziprodukt vzorce 2.1.0



(2.1.0)

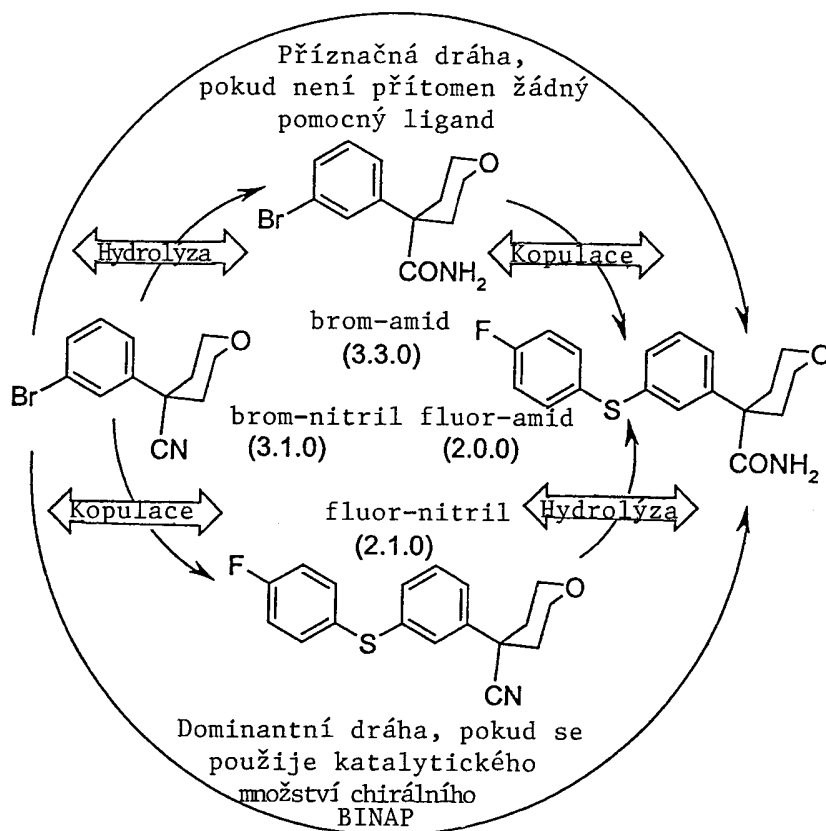
Tento nitrilový meziprodukt se následně hydrolyzuje za vzniku požadovaného produktu vzorce 2.0.0. Když však při reakci pomocný ligand definovaný v tomto popisu není přítomen, hydrolyzuje se významné množství výchozího bromovaného nitrilu vzorce 3.1.0 na bromovaný amid vzorce 3.3.0



(3.3.0)

před tím, než může dojít ke kopulaci s thiolátovým aniontem. Po vzniku bromovaného amidu vzorce 3.3.0 dochází k palladiem katalyzované kopulací s thiolátovým aniontem za vzniku požadovaného produktu vzorce 2.0.0. Chemické reakce diskutované v této souvislosti jsou souhrnně znázorněny v následujícím schématu syntézy 10.7.0

S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 7 . 0

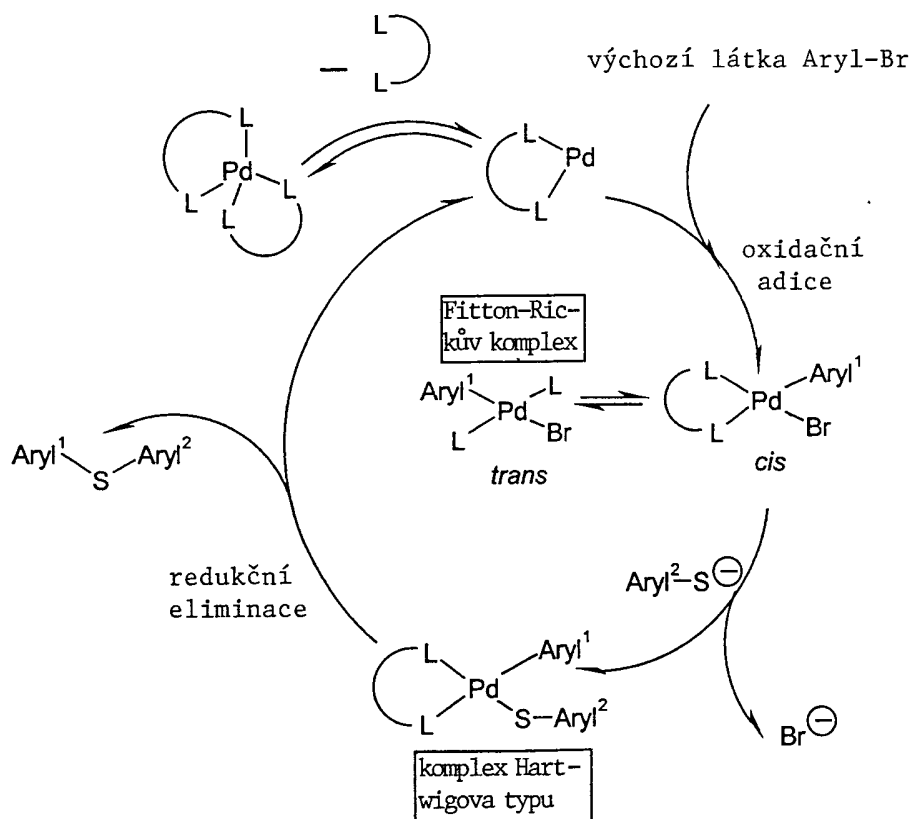


Při způsobech podle tohoto vynálezu bylo pozorováno zvýšení reakční rychlosti a výtěžků v případech, kdy byla katalytická množství racemické směsi pomocných ligandů definovaných v tomto popisu, například (rac)-BINAP, nahrazena odpovídajícími enantiomerně čistými (R)- nebo (S)-formami těchto pomocných ligandů, například (R)- nebo (S)-BINAP. Tato zlepšení zřejmě nelze vysvětlit na základě výše diskutovaného úhlu připojení ("bite angle") v reaktivním komplexním meziprojektu Hartwigova typu, kterým by v tomto případě byl (ArS)(Ar')Pd(BINAP). Hartwigův komplex vytvořený před reduktivní eliminací obsahuje pouze jediný BINAP ligand, stejně jako eliminační produkt Pd(BINAP), takže rychlost by v tomto případě byla stejná u obou enantiomerů.

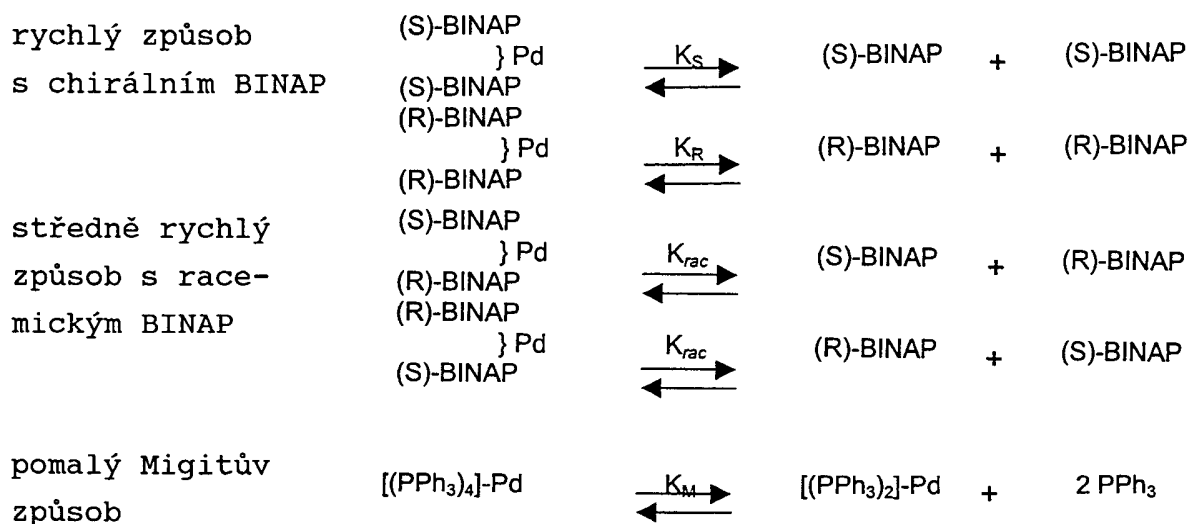
V žádném případě není úmyslem omezovat rozsah tohoto vynálezu uváděním podrobností o navrhovaném mechanismu účinku, který by mohl vysvětlovat neočekávané zvýšení reakčních rychlostí a výtěžků, kterého se dosáhne při způsobech výroby podle vynálezu. Taková vysvětlení je nutně třeba chápat jako hypotetická a výše uvedená diskuse má pouze poskytnout odborné vodítko pro provádění způsobů podle vynálezu a jejich přizpůsobení některým konkrétním účelům, která by odborník v tomto oboru měl v úmyslu provést.

Jev zvyšující výtěžky a rychlost reakcí, k němuž dochází při katalytickém cyklu za použití bidentátních ligandů obsahujících fosfor, který byl vyvinut s ohledem na způsoby podle tohoto vynálezu, je možno znázornit ve schematu syntézy 10.8.0

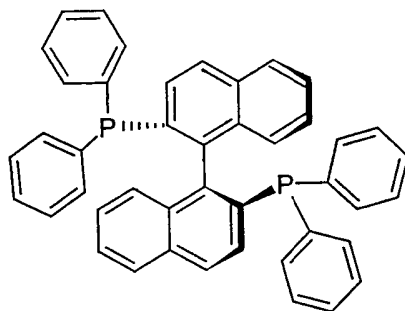
S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 8 . 0



V teoretické rovině mohou zlepšené výsledky, kterých se dosahuje při způsobech podle tohoto vynálezu, být vysvětleny, jestliže se koncentrace koordinačně nenasycené čtrnáctielektronové reaktivní entity obsahující palladium a jediného bidentátního pomocného ligandu definovaného v tomto textu, například Pd[BINAP], udržuje rovnováhou mezi mezi ním a entitou obsahující palladium a dva bidentátní pomocné ligandy, například Pd[BINAP]₂. Ve zvláště přednostním případě jsou enantiomerními isomery komplexní sloučeniny palladia Pd[(S)-BINAP]₂ a Pd[(R)-BINAP]₂. Rovnováha mezi Pd[(S)-BINAP] a Pd[(R)-BINAP] bude mít rovnovážnou konstantu K_S a K_R. K_S a K_R mají stejnou velikost, jelikož rovnováhy mají symetrii jako enantiomerní páry. Avšak rovnováha mezi Pd[(S)-BINAP][(R)-BINAP] a Pd[(S)-BINAP] nebo Pd[(R)-BINAP] bude mít odlišnou rovnovážnou konstantu K_{rac}, jelikož je tento palladiový komplex diastereomerní. V souvislosti s tímto vynálezem se zjistilo, že K_S = K_R >> K_{rac} >> K_M pro následující reakční rovnováhy:



Nejvýhodnějším pomocným ligandem při způsobech výroby podle vynálezu je (S)-(-)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl, který lze znázornit vzorcem 5.7.10



(5.7.10)

Nejvýhodnější pomocný ligand vzorce 5.7.10 je tedy možno použít s nejvýhodnějším katalyzátorem obsahujícím palladium, tetrakis(trifenylfosfin)palladiem(0), $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$. Za použití takového přednostního katalyzátoru na bázi palladia a pomocného ligandu obvykle není třeba přidávat žádný další ligand. Příležitostně se však kromě pomocného ligandu může použít ligandu dalšího, což představuje další provedení tohoto vynálezu. V případě, že se s komplexní sloučeninou palladia, například $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$, dalšího ligandu používá, dává se přednost trifenylfosfinu (TPP), ethylenbis(difenylfosfinu) a tri(2-tolyl)fosfinu.

Přednostní poměr katalyzátoru k ligandu, pokud se jedná o zde definovaný pomocný ligand nebo další ligand, je přibližně 1 : 2 mol. ekv., ale odborníkům v tomto oboru je dobře známo, že použití nadměrného množství ligandu může vést ke snížení celkového výtěžku reakce, při níž se ho použije. Jiné komplexní sloučeniny palladia je při způsobu podle vynálezu také možno používat jako katalyzátory se zde definovaným ligandem nebo popřípadě s dalším ligandem. Výrazný vliv použití takových pomocných ligandů na rychlost reakce a výtěžky při způsobech podle tohoto vynálezu již byl podrobně popsán výše.

Má se za to, že použití dalšího ligandu, tj. přídatně k pomocnému ligandu definovanému v tomto textu, zvýší výtěžek konečného produktu, tj. sloučeniny vzorce 2.0.0. Takové výsledky jsou ilustrovány v bezprostředně následující tabulce 11.0.3, v níž jsou uvedeny výtěžky výše popsaného způsobu podle vynálezu dosažené s různými komplexními sloučeninami palladia bez a za použití různých ligandů.

T a b u l k a 2

Ref. č.	Komplexní sloučenina palladia	Ligand	Výtěžek sloučeniny vzorce 2.2.2 (%)	
			in situ	izolovaný
1	trans-dichlorbis(tri-fenylfosfin)palladium(II)	žádný	57,2	43,4
2	- " -	ethylenbis(di-fenylfosfin)	72,2	71,3
3	- " -	trifenylfosfin	64,2	60,9
4	- " -	tri(2-tolyl)-fosfin	53,6	38,8
5	adukt tris(dibenzyliden-aceton)dipalladium(0)-chloroform	žádný	7,6	5,7

T a b u l k a 1 - pokračování

Ref. č.	Komplexní sloučenina palladia	Ligand	Výtěžek sloučeniny vzorce 2.2.2 (%)	
			in situ	izolovaný
6	- " -	ethylenbis(di- fenylfosfin)	34	18,3
7	- " -	trifenylfosfin	75,1	69,8
8	adukt dichlor[1,1'-bis(di- fenylfosfino)ferrocen]pa- lladium(II)-dichlormethan	žádný	46,0	40,7
9	- " -	ethylenbis(di- fenylfosfin)	64,4	53,8
10	- " -	trifenylfosfin	64,4	55,0
11	bis(dibenzylidenaceton)- palladium(0)	žádný	17,5	12,4
12	- " -	ethylenbis(di- fenylfosfin)	35,0	33,0
13	- " -	trifenylfosfin	55,9	39,0
14	dimerní chlorid (π -ally)- palladnatý	žádný	14,2	8,3
15	- " -	ethylenbis(di- fenylfosfin)	43,8	33,3

T a b u l k a 1 - pokračování

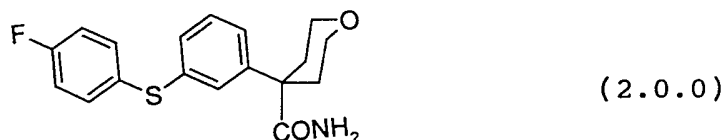
Ref. č.	Komplexní sloučenina palladia	Ligand	Výtěžek sloučeniny vzorce 2.2.2 (%)	
			in situ	izolovaný
16	- " -	trifenylfosfin	62,4	53,7
17	tetrakis(trifenylfosfin)- palladium(0) - Kontrola	žádný	71,7	71,6

S komplexními sloučeninami palladia jako katalyzátory při způsobu podle vynálezu je kromě výše popsaných ligandů možno také používat ostatních ligandů známých v tomto oboru.

Jak již bylo uvedeno dříve, zvláštní výhodou výše popsaného způsobu je, že v průběhu provádění reakce za předepsaných podmínek, a to jak vhodných, tak přednostních, se nitrilový zbytek sloučeniny vzorce 3.0.0 hydrolyzuje na odpovídající karboxamidovou skupinu, která se objevuje v konečném produktu, sloučenině vzorce 1.0.0. Předmětem vynálezu je však také alternativní způsob výroby nového meziproduktu, sloučeniny vzorce 2.0.0, při němž se nitrilový zbytek nejprve hydrolyzuje na odpovídající karboxamidovou skupinu, čímž se získá sloučenina vzorce 3.3.0. Po tomto stupni syntézy se karboxamidová sloučenina vzorce 3.3.0 nechá reagovat s fluorthiofenolovou sloučeninou vzorce 4.0.0 za vzniku nového meziproduktu vzorce 2.0.0.

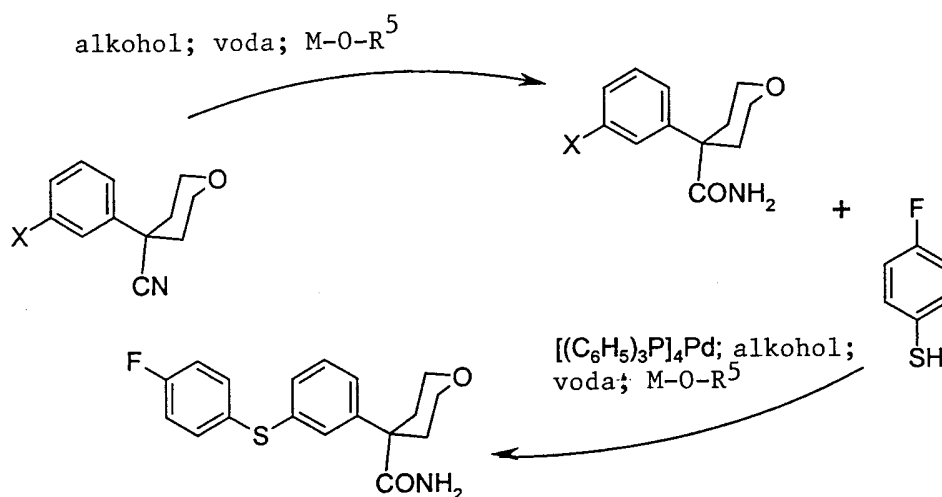
Druhý stupeň výše uvedeného alternativního způsobu se provádí v podstatě stejně jako způsob znázorněný ve schématu 2 výše.

Předmětem vynálezu tedy je také alternativní způsob výroby sloučeniny vzorce 2.0.0



který lze znázornit následujícím Schematem syntézy (10.1.0)

S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 1 . 0

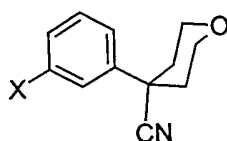


kde X , M a R^5 mají význam uvedený v tomto textu.

Tento alternativní způsob výroby podle vynálezu znázorněný ve schématu 10.1.0 lze provádět tak, že se

(a) připraví reakční směs sestávající ze

- (1) tetrahydro-4-(3-brom nebo jod-fenyl)-2H-pyran-4-nitrilu obecného vzorce 3.0.0



(3.0.0)

kde X představuje brom nebo jod

- (2) v rozpouštědle sestávajícím z alifatického alkoholu s řetězcem přímým nebo rozvětveným a 2 až 7 atomy uhlíku, popřípadě ve formě vodné směsi; přičemž v přednostním provedení je takovým alkoholem sekundární alkohol zvolený ze souboru sestávajícího z isopropylalkolu, sek.butanolu, isopentanolu a 2-heptanolu, popřípadě ve formě vodné směsi takového sekundárního alkoholu;

- (3) za přítomnosti silné báze obecného vzorce 5.0.0



kde

M představuje alkalický kov, prvek ze skupiny 1/Ia, zvolený ze souboru sestávajícího z lithia, Li; sodíku, Na; draslíku, K; rubidia, Rb; a cesia, Cs; a

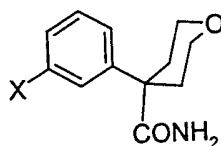
R⁵ představuje vodík, H; nebo alkylskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku;

přednostně členu zvoleného ze souboru sestávajícího z hydroxidu lithného, LiOH; hydroxidu sodného, NaOH; hydroxidu draselného, KOH; hydroxidu rubidného, RbOH; hydroxidu cesného, CsOH; methoxidu lithného, LiOCH₃; methoxidu sodného, NaOCH₃; methoxidu drasel-

ného, KOCH_3 ; methoxidu rubidného RbOCH_3 ; methoxidu cesného, CsOCH_3 ; ethoxidu lithného, $\text{LiOCH}_2\text{CH}_3$; ethoxidu sodného, $\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$; ethoxidu draselného, KOCH_2CH_3 ; ethoxidu rubidného $\text{RbOCH}_2\text{CH}_3$; ethoxidu cesného, $\text{CsOCH}_2\text{CH}_3$; terc.butoxid lithného, $\text{LiOC}(\text{CH}_3)_3$; terc.butoxid sodného, $\text{NaOC}(\text{CH}_3)_3$; terc.butoxid draselného, $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$; terc.butoxid rubidného, $\text{RbOC}(\text{CH}_3)_3$; a terc.butoxid cesného, $\text{CsOC}(\text{CH}_3)_3$; včetně směsí výše uvedených sloučenin;

načež se

- (b) tato reakční směs zahřívá, přednostně při teplotě zpětného toku, přednostně po dobu 3 až 8 hodin, výhodněji 5 až 6 hodin, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 3.2.0

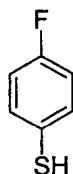


(3.2.0)

kde X představuje brom nebo jod;

načež se

- (c) připraví reakční směs sestávající ze sloučeniny obecného vzorce 3.2.0 a 4-fluorthiofenolu vzorce 4.0.0



(4.0.0)

- (1) v rozpouštědle sestávajícím z alifatického alkoholu s řetězcem přímým nebo rozvětveným a 2 až 7 atomy uhlíku, popřípadě ve formě vodné směsi; přičemž v

přednostním provedení je takovým alkoholem sekundární alkohol zvolený ze souboru sestávajícího z isopropylalkolu, sek.butanolu, isopentanolu a 2-heptanolu, popřípadě ve formě vodné směsi takového sekundárního alkoholu;

(2) za přítomnosti silné báze obecného vzorce 5.0.0



kde

M představuje alkalický kov, prvek ze skupiny 1/Ia, zvolený ze souboru sestávajícího z lithia, Li; sodíku, Na; draslíku, K; rubidia, Rb; a cesia, Cs; a

R^5 představuje vodík, H; nebo alkylskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku;

přednostně členu zvoleného ze souboru sestávajícího z hydroxidu lithného, LiOH; hydroxidu sodného, NaOH; hydroxidu draselného, KOH; hydroxidu rubidného, RbOH; hydroxidu cesného, CsOH; methoxidu lithného, LiOCH₃; methoxidu sodného, NaOCH₃; methoxidu draselného, KOCH₃; methoxidu rubidného RbOCH₃; methoxidu cesného, CsOCH₃; ethoxidu lithného, LiOCH₂CH₃; ethoxidu sodného, NaOCH₂CH₃; ethoxidu draselného, KOCH₂CH₃; ethoxidu rubidného RbOCH₂CH₃; ethoxidu cesného, CsOCH₂CH₃; terc.butoxidu lithného, LiOC(CH₃)₃; terc.butoxidu sodného, NaOC(CH₃)₃; terc.butoxidu draselného, KOC(CH₃)₃; terc.butoxidu rubidného, RbOC(CH₃)₃; a terc.butoxidu cesného, CsOC(CH₃)₃; včetně směsí výše uvedených sloučenin;

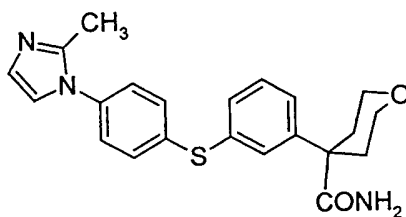
a dále

- (3) za přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodového kovu, který zahrnuje komplex palladia, který je přednostně zvolen ze souboru sestávajícího z tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0), $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$; tetrakis(methyldifenylfosfin)palladia (0), $[(C_6H_5)_2PCH_3]_4Pd(0)$; trans-dichlorbis(methyldifenylfosfin)palladia(II), $[(C_6H_5)_2PCH_3]_2PdCl_2$; aduktu dichlorbis[methylenbis(difenylfosfin)]di-palladium-dichlormethan; dichlorbis(trifenylfosfin)palladia(II), $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$; aduktu tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-chloroform; $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_3Pd_2 \cdot CHCl_3$; bis(dibenzylidenaceton)palladia(0), $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$; komplexu [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]dichlorpalladia(II) s dichlormethanem; bis[1,2-bis(difenylfosfino)ethan]palladia(II); a dimerního chloridu (π -allyl)palladnatého;

načež se

- (d) tato reakční směs zahřívá, přednostně při teplotě zpětného toku, přednostně po dobu 5 až 15 hodin, výhodněji 8 až 10 hodin, čímž se získá uvedená sloučenina vzorce 2.0.0.

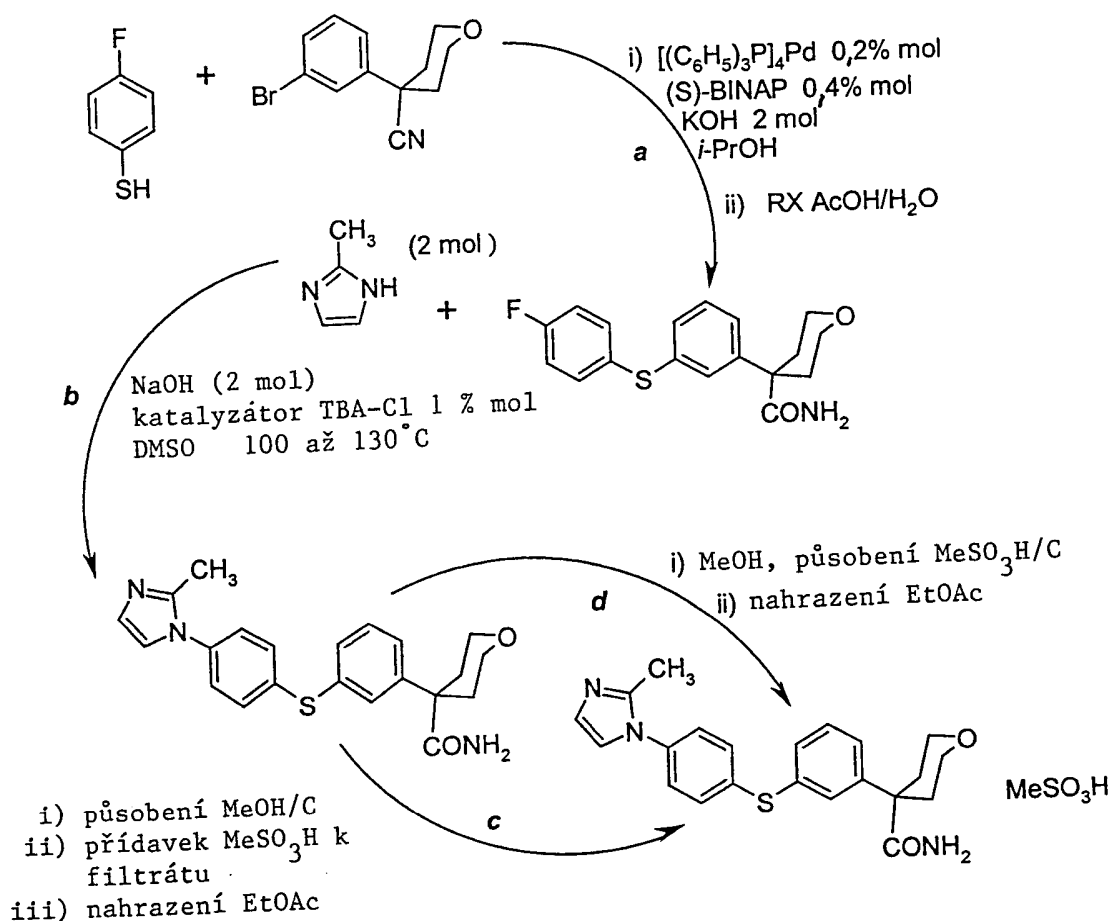
Jedním z klíčových aspektů způsobů podle tohoto vynálezu je zlepšený způsob výroby známého inhibitoru 5-lipoxxygenasy, sloučeniny vzorce 1.0.0



(1.0.0)

Tento způsob zahrnuje většinu výše popsanych přednostních provedení vynálezu a lze ho znázornit následujícím schematem syntézy 10.3.0

S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 3 . 0

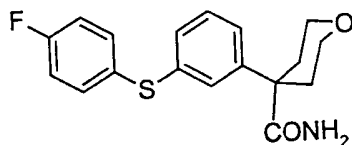


Zlepšený způsob výroby podle vynálezu znázorněný ve schematu syntézy 10.3.0 zahrnuje celkem šest provedení tohoto vynálezu. Prvním provedením je stupeň a, což je první stupeň znázorněný ve schematu syntézy 10.3.0, a jedná se o způsob výroby nového meziproduktu podle vynálezu vzorce 2.0.0. Druhým provedením je stupeň b, což je druhý, či prostřední, stupeň znázorněný ve schematu syntézy 10.3.0, a jedná se o způsob výroby známého inhibitoru 5-lipoxxygenasy, sloučeniny vzorce 1.0.0, jako takové. Třetím provedením je stupeň c nebo stupeň d, což je poslední stupeň znázorněný ve schematu syntézy 10.3.0, a jedná se o způsob výroby methansulfonátové soli známé sloučeniny vzorce 1.0.0. Čtvrtým provedením je stupeň b + stupeň c nebo d. Pátým provedením je stupeň a + stupeň b. Šestým provedením je stupeň a + stupeň b + stupeň c nebo d.

Z důvodů stručnosti jsou dále podrobně popsána pouze druhé a šesté provedení. Druhé provedení popsané výše, stupeň b schematu syntézy 10.3.1 se tedy provádí tak, že se

(a) připraví reakční směs sestávající ze

- (1) tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu vzorce 2.0.0



(2.0.0)

a

- (2) 2-methylimidazolu;

- (3) v aprotickém rozpouštědle, přednostně členu zvoleném ze souboru v podstatě sestávajícího z hexanu; 1,4-dioxanu; tetrachlormethanu; benzenu; toluenu;

xylenů; diethyletheru; chloroformu; ethylacetátu; tetrahydrofuranu (THF); methylenchloridu; triamidu hexamethylfosforečné kyseliny (HMPT); nitromethanu; N,N-dimethylformamidu (DMF); acetonitrilu; sulfolanu; a dimethylsulfoxidu (DMSO); výhodněji dimethylsulfoxidu (DMSO);

- (4) za přítomnosti silné báze v pevné formě zvolené ze souboru sestávajícího z hydroxidu sodného, NaOH; a hydroxidu draselného, KOH;

a popřípadě

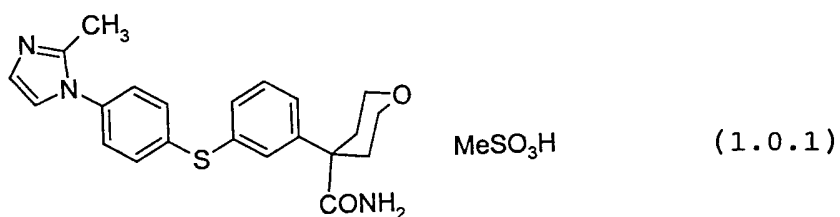
- (5) za přítomnosti katalytického množství uhličitanu cesného, Cs_2CO_3 ; nebo katalyzátoru fázového přenosu, přednostně členu zvoleného ze souboru sestávajícího z cetyltrimethylamoniumbromidu (CTMAB); dibenzo-18-crown-6 (DB-18-c-6); dicyklohexano-18-crown-6 (DC-18-c-6); 18-crown-6 (18-c-6); (-)-N-dodecyl-N-methylefedriniumbromidu (DMCOH); hexamethylfosfortriamidu (HMPT); cetylpyrinidiniumbromidu (NCPB); N-benzylchininiumchloridu (QUIBEC); tetra-n-butylamoniumbromidu (TBAB); tetra-n-butylamoniumchloridu (TBAC); tetra-n-butylamoniumhydroxidu (TBAH); tetra-n-butylamoniumhydrogensulfátu (TBAHS); tetra-n-butylamoniumjodidu (TBAI); hydrátu tetraethylamoniumchloridu (TEAC); tri-n-butylaminu (TBA); benzyltributylamoniumbromidu (TBBAB); hexadecyltributylfosfoniumbromidu (TBHDPB); benzyltriethylamoniumbromidu (TEBAB); benzyltriethylamoniumchloridu (TEBA); hexadecyltriethylamoniumchloridu (TEHDAC); tetramethylamoniumchloridu (TMAC); hexadecyltrimethylamoniumchloridu (TMHDAC); a oktyltrimethylamoniumchloridu (TMOAC); a výhodněji

kvarterní amoniové soli nebo fosfoniové soli
zahrnující člen z výše uvedeného souboru;

načež se

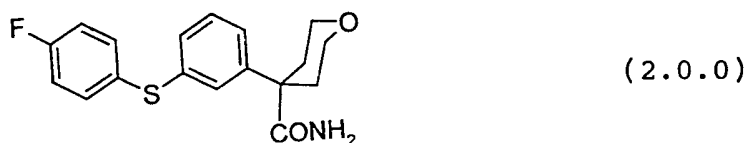
- (b) tato reakční směs zahřívá, přednostně při teplotě zpětného toku, přednostně při 115 až 145°C, výhodněji 125 až 130°C, pod atmosférou dusíku, přednostně po dobu 12 až 30 hodin, výhodněji 17 až 24 hodin, čímž se získá sloučenina vzorce 1.3.0.

Výše uvedené šesté provedení, stupeň a + stupeň b + stupeň c schematu syntézy 10.3.0, tohoto vynálezu je způsobem výroby v podstatě čisté methansulfonátové soli vzorce 1.0.1



jehož podstata spočívá v tom, že se

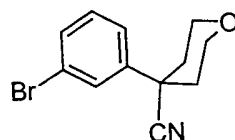
- (a) vyrobí sloučenina vzorce 2.0.0



tak, že se

- (1) připraví reakční směs sestávající ze

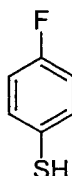
- (i) tetrahydro-4-(3-bromfenyl)-2H-pyran-4-nitrilu
vzorce 3.1.0



(3.1.0)

a

(ii) 4-fluorthiofenolu vzorce 4.0.0



(4.0.0)

(iii) v rozpouštědle zvoleném ze souboru sestávajícího z isopropylalkoholu, sek.butanolu, isopentanolu a 2-heptanolu, přednostně isopropylalkoholu, popřípadě ve formě jejich vodné směsi;

(iv) za přítomnosti silné báze zvolené ze souboru sestávajícího z hydroxidu sodného, NaOH; a hydroxidu draselného, KOH; a dále

(v) za přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodového kovu, který zahrnuje komplex palladia, který je přednostně zvolen ze souboru sestávajícího z tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0),
 $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$;
 tetrakis(methyldifenylfosfin)palladia (0),
 $[(C_6H_5)_2PCH_3]_4Pd(0)$;
 trans-dichlorbis(methyldifenylfosfin)palladia(II),
 $[(C_6H_5)_2PCH_3]_2PdCl_2$;
 aduktu dichlorbis[methylenbis(difenylfosfin)]di-palladium-dichlormethan;
 dichlorbis(trifenylfosfin)palladia(II),
 $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$;
 aduktu tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-chlo-

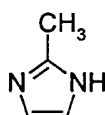
roform; $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_3Pd_2 \cdot CHCl_3$;
 bis(dibenzylidenaceton)palladia(0),
 $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$;
 komplexu [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]dichlor-
 palladia(II) s dichlormethanem;

bis[1,2-bis(difenylfosfino)ethan]palladia(II); a
 dimerního chloridu (π -allyl)palladnatého;

načež se

(2) tato reakční směs zahřívá při teplotě zpětného toku
 80 až 84°C po dobu 18 až 30 hodin, přednostně po
 dobu 24 hodin, čímž se získá uvedená sloučenina
 vzorce 2.0.0.

(b) připraví reakční směs sestávající ze sloučeniny vzorce
 2.0.0 a sloučeniny vzorce 1.3.10



(1.3.10)

(1) v aprotickém rozpouštědle, zvoleném ze souboru
 v podstatě sestávajícího z tetrahydrofuranu (THF);
 methylenchloridu; N,N-dimethylformamidu (DMF); a
 dimethylsulfoxidu (DMSO), výhodněji dimethylsulf-
 oxidu (DMSO);

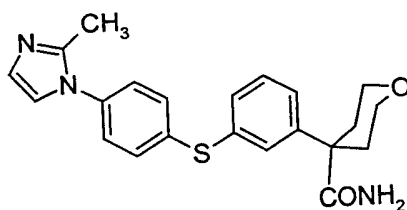
(2) za přítomnosti silné báze v pevné formě zvolené ze
 souboru sestávajícího z hydroxidu sodného, NaOH; a
 hydroxidu draselného, KOH;

a popřípadě

(3) za přítomnosti katalytického množství uhličitanu cesného, Cs_2CO_3 ; nebo katalyzátoru fázového přenosu, přednostně členu zvoleného ze souboru sestávajícího z cetyltrimethylamoniumbromidu (CTMAB); dibenzo-18-crown-6 (DB-18-c-6); dicyklohexano-18-crown-6 (DC-18-c-6); 18-crown-6 (18-c-6); (-)-N-dodecyl-N-methylefedriniumbromidu (DMCOH); hexamethylfosfortriamidu (HMPT); cetylpyrinidiumbromidu (NCPB); N-benzylchininiumchloridu (QUIBEC); tetra-n-butylamoniumbromidu (TBAB); tetra-n-butylamoniumchloridu (TBAC); tetra-n-butylamoniumhydroxidu (TBAH); tetra-n-butylamoniumhydrogensulfátu (TBAHS); tetra-n-butylamoniumjodidu (TBAI); hydrátu tetraethylamoniumchloridu (TEAC); tri-n-butylaminu (TBA); benzyltributylamoniumbromidu (TBBAB); hexadecyltributylfosfoniumbromidu (TBHDPB); benzyltriethylamoniumbromidu (TEBAB); benzyltriethylamoniumchloridu (TEBA); hexadecyltriethylamoniumchloridu (TEHDAC); tetramethylamoniumchloridu (TMAC); hexadecyltrimethylamoniumchloridu (TMHDAC); a oktyltrimethylamoniumchloridu (TMOAC); a výhodněji kvarterní amoniové soli nebo fosfoniové soli zahrnující člen z výše uvedeného souboru;

načež se

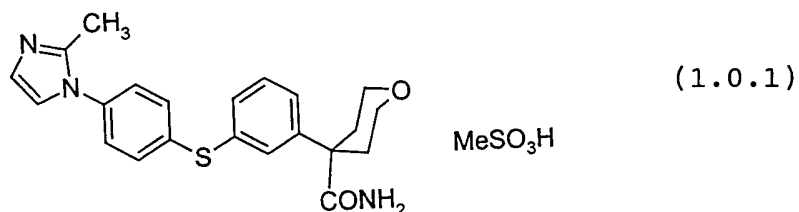
(c) tato reakční směs zahřívá při teplotě zpětného toku pod atmosférou dusíku, čímž se získá sloučenina vzorce 1.0.0



(1.0.0)

načež se

- (d) připraví koncentrovaný methanolický roztok sloučeniny vzorce 1.0.0, tento methanolický roztok se přefiltruje, přednostně přes aktivní uhlí, a k filtrátu se přidá methansulfonová kyselina, MeSO_3H ; vzniklá směs se zkoncentruje a ke zbytku se postupně přidává ethylacetát, dokud se neizoluje krystalický produkt obsahující v podstatě čistou methansulfonátovou sůl vzorce 1.0.1



nebo se alternativně

- (e) připraví koncentrovaný methanolický roztok sloučeniny vzorce 1.0.0, k němuž se přidá methansulfonová kyselina, MeSO_3H ; výsledná směs se přefiltruje, přednostně přes aktivní uhlí, filtrát se zkoncentruje a ke zbytku se postupně přidává ethylacetát, dokud se neizoluje krystalický produkt obsahující v podstatě čistou methansulfonátovou sůl vzorce 1.0.1.

Přednostní způsob výroby methansulfonátové soli se provádí tak, že se připraví koncentrovaný methanolický roztok sloučeniny vzorce 1.0.0 obsahující rovněž methansulfonovou kyselinu, MeSO_3H , který se poté přefiltruje. Zjistilo se, že tento způsob vede k výraznému snížení reakčního objemu a snížení množství zbytkového palladia v konečném produktu. Hlavním důvodem výše popsaného překrystalování z methanolu během přípravy methansulfonátové soli vzorce 1.0.1 je odstranění veškerého zbytkového palladia z konečného produktu, které dosud nebylo odstraněno během filtračního stupně, který se přednostně provádí za použití aktivního uhlí.

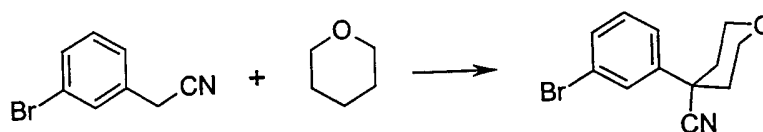
Výše uvedený způsob výroby methansulfonátové soli sloučeniny vzorce 1.0.0 je za použití zkušeností a znalostí dostupných v tomto oboru možno snadno přizpůsobit pro výrobu jiných, analogických sulfonátových solí sloučeniny vzorce 1.0.0, zejména soli p-toluensulfonátové.

Způsoby, nové meziprodukty a nové konečné produkty jsou konkrétněji popsány v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Syntéza tetrahydro-4-(3-bromfenyl)-2H-pyran-4-nitrilu

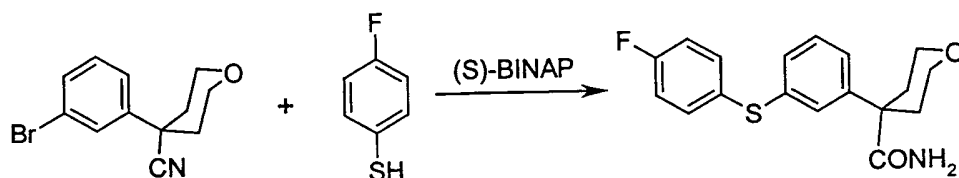


3-Bromfenylacetonitril (20,0 g, 102 mmol, 1 ekv.) dostupný na trhu od firmy Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, USA), tetrahydrofuran (120 ml), 40% vodný roztok hydroxi-
du sodného (180 ml), tetrabutylamoniumhydrogensulfát (3,46 g, 0,1 ekv) se míchají v reakční nádobě uzpůsobené pro var pod zpětným chladičem. Ke vzniklé směsi se za míchání při teplotě místnosti, 20 až 25°C, přidá 2,2'-dichlordiethyl-
ether (13,75 ml, 117,3 mmol, 0,1 ekv.). Reakční směs se 5 až 8 hodin zahřívá ke zpětnému toku, při asi 64°C, poté ochladí na teplotu okolí a přidá se k ní ethylacetát (154 ml). Spodní vodná vrstva se oddělí a organická vrstva se odpaří na červený olej. K tomuto oleji se přidá isopropylalkohol (100 ml) a voda (10 ml) a výsledná směs se míchá přes noc při

0°C za vzniku suspenze krystalů. Suspenze se podrobí vakuové filtraci a promyje isopropylalkoholem (2 x 20 ml). Bílá krystalická pevná látka se suší za vakua při 40 až 45°C. Výtěžek: 18,57 g (68,4 %). Teplota tání 82 až 85°C. m/z 267 (m+1). ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,75 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,44 (t, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 2,14 (m, 4H)

P ř í k l a d 2

Syntéza tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu

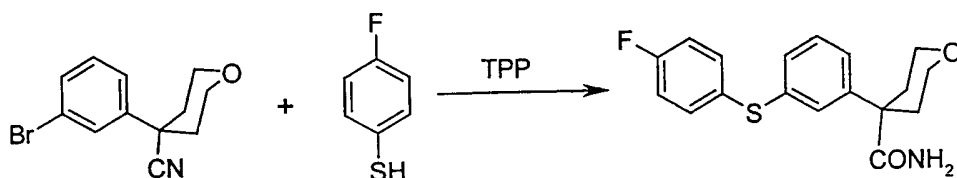


Propan-2-ol (120 ml), tetrahydro-4-(3-bromfenyl)-2H-pyran-4-nitril (20,0 g, 75,15 mmol, 1 ekv.), hydroxid draselný (9,76 g, 150,30 mmol, 2 ekv.), (trifenylfosfin)-palladium(0) (174 mg, 0,150 mmol, 0,002 ekv.), (S)-(-)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl ((S)-BINAP, 187 mg, 0,301 mmol, 0,004 ekv.) a 4-fluorthiofenol (8,0 ml, 75,15 mmol, 1 ekv.) se předloží do reakční nádoby uzpůsobené pro var pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku. Výsledná reakční směs se 20 až 24 hodin vaří pod zpětným chladičem při asi 82°C, poté ochladí na teplotu okolí, 20 až 25°C, a přidá se k ní voda (120 ml). Vzniklá suspenze se míchá další 2 hodiny, načež se z ní odfiltruje surový produkt. Vlhký filtrační koláč se převede do nádoby, do níž se přidá kyselina octová (160 ml, 8 obj.). Vzniklý roztok se za míchání zahřívá na 100°C, za horka přefiltruje a promyje kyselinou octovou (40 ml). Žlutý filtrát se zahřeje na 75°C, načež se k němu během 15 minut přidá voda (120 ml).

Vytvoří se bílá sraženina. Reakční směs se nechá zchladnout na teplotu místnosti, míchá a podrobí vakuové filtraci. Filtrát se dvakrát promyje vodou (20 ml). Produkt se vysuší ve vakuové sušárně, čímž se získá bílá pevná látka: výtěžek 21,04 g (84,5 %). HPLC izolovaný výtěžek: 97,1 %. Struktura konečného produktu se potvrdí ^1H NMR. Koncentrace palladia v konečném produktu byla stanovena na 88 ppm.

P ř í k l a d 3

Syntéza tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu



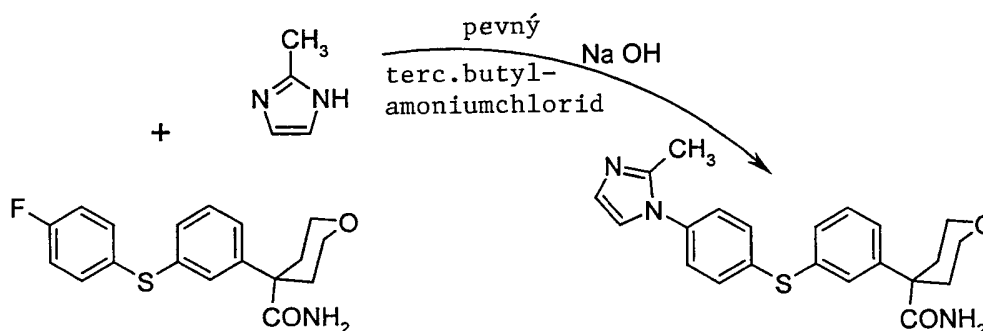
Propan-2-ol (150 ml, 6 obj.), tetrahydro-4-(3-bromofenyl)-2H-pyran-4-nitril (24,98 g, 93,9 mmol, 1 ekv.), hydroxid draselný (12,12 g, 188 mmol, 2 ekv.), voda (1,93 ml, 188 mmol, 2 ekv.), tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (1,085 g, 0,939 mmol, 0,01 ekv.), trifenylfosfin (TPP, 0,493 g, 1,88 mmol, 0,02 ekv.) a 4-fluorthiofenol (12,03 g, 93,9 mmol, 1 ekv.) se předloží do reakční nádoby uzpůsobené pro var pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku. Výsledná reakční směs se 20 až 24 hodin vaří pod zpětným chladičem při asi 84°C, poté ochladí na 70°C a přidá se k ní voda (150 ml). Poté se reakční směs dále ochladí na teplotu místnosti, 1 hodinu nechá granulovat a přefiltruje. Zlatohnědý filtrační koláč se opláchne roztokem isopropylalkoholu a vody (vždy 60 ml) a převede do reakční nádoby, do níž se přidá kyselina octová (200 ml), pomocná filtrační látka Darco KB-B (1,25 g) a Celite (2,5 g). Reakční nádoba se

zahřeje na 100°C a poté ochladí na 75 až 80°C, načež se její obsah podrobí vakuové filtraci a opláchne kyselinou octovou (30 ml).

Odděleně byla stanovena rozpustnost produktu této reakce: asi 62 mg/ml v kyselině octové při teplotě místnosti a asi 4,5 mg/ml ve směsi kyseliny octové a vody v poměru 2 : 1. Reakční nádoba se zahřeje na 75°C, načež se do ní během 15 minut přidá voda. Na konci přidavku je pozorována tvorba krystalů. Reakční směs se ochladí na 22°C a 1 hodinu nechá granulovat. Výsledná suspenze se podrobí vakuové filtraci a filtrační koláč se dvakrát opláchne vodou (100 ml). Filtrační koláč (75 g) se suší při 50°C ve vakuové sušárně s odvodem dusíku. Získá se 23,04 g pevného produktu (výtěžek 74,0 %). HPLC analýza Darco koláče ukáže, že zde zůstalo 0,263 g produktu.

P ř í k l a d 4

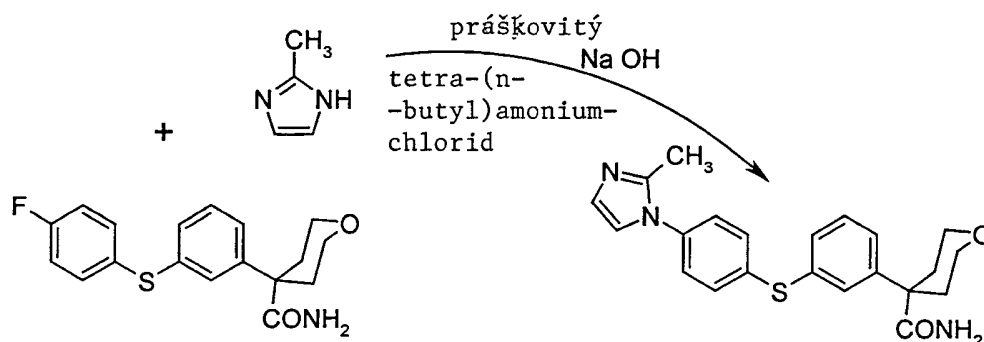
Syntéza tetrahydro-4-[3-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-fenyl]thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu za použití práškovitého hydroxidu sodného a terc.butylamoniumchloridu



Tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamid (5,0 g, 15,09 mmol, 1 ekv.), dimethylsulfoxid (50 ml, 10 obj.), 2-methylimidazol (2,48 g, 30,17 mmol, 2,0 ekv.), práškovitý hydroxid sodný (1,207 g, 30,17 mmol, 2,0 ekv.) a terc.butylamoniumchlorid (210 mg, 0,754 mmol, 0,05 ekv.) se předloží do reakční nádoby uzpůsobené pro var pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku. Reakční směs se 6 hodin pod atmosférou dusíku zahřívá na 130°C, poté nechá zchladnout na teplotu místnosti a rozloží vodou (50 ml), přičemž dojde ke vzniku sraženiny. Během přidavku vody je pozorována exotermie 10 až 15°C. Produkt se izoluje vakuovou filtrací a promyje vodou (50 ml). Produkt se suší přes noc ve vakuové sušárně při 40 až 45°C. Získá se 5,46 g produktu, což odpovídá výtěžku 88 %. Pomocí analytických dat se potvrdí struktura produktu.

P ř í k l a d 5

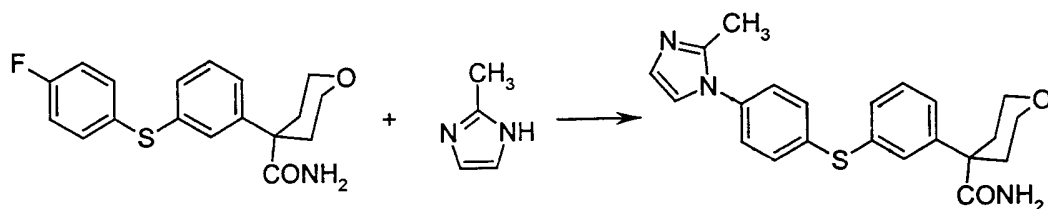
Syntéza tetrahydro-4-[3-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-fenyl]thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu za použití práškovitého hydroxidu sodného a tetra(n-butyl)-amoniumchloridu



Tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamid (5,0 g, 15,09 mmol, 1 ekv.), dimethylsulfoxid (50 ml, 10 obj.), 2-methylimidazol (2,48 g, 30,17 mmol, 2,0 ekv.), práškovitý hydroxid sodný (1,207 g, 30,17 mmol, 2,0 ekv.) a tetra(n-butyl)amoniumchlorid (210 mg, 0,754 mmol, 0,05 ekv.) se předloží do reakční nádoby uzpůsobené pro var pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku. Reakční směs se 28 hodin pod atmosférou dusíku zahřívá na 100°C, poté nechá zchladnout na teplotu místnosti a rozloží vodou (50 ml), přičemž dojde ke vzniku sraženiny. Během přidavku vody je pozorována exotermie 20 až 25°C. Produkt se izoluje vakuovou filtrací a suší přes noc ve vakuové sušárně. Získá se 5,54 g produktu, což odpovídá výtěžku 88,6 %. Pomocí analytických dat se potvrdí struktura produktu.

P ř í k l a d 6

Syntéza tetrahydro-4-[3-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-fenyl]thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu za použití pevného hydroxidu sodného a uhličitanu cesného

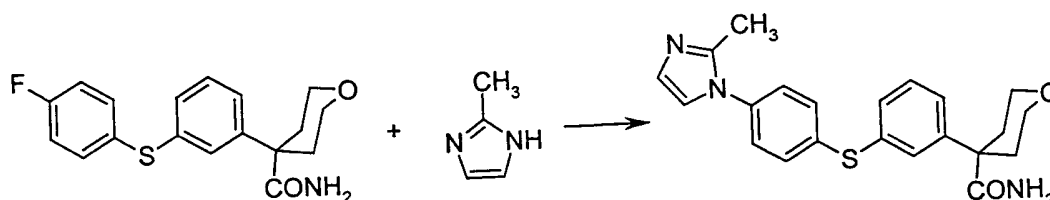


Tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamid (25,0 g, 75,4 mmol, 1 ekv.), dimethylsulfoxid (250 ml, 10 obj.), 2-methylimidazol (12,39 g, 150,9 mmol, 2,0 ekv.), hydroxid sodný (6,03 g, 150,9 mmol, 2,0 ekv.) a uhličitán cesný (1,23 g, 0,38 mmol, 0,005 ekv.) se předloží do reakční nádoby přizpůsobené pro var pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku. Reakční směs se 17 až 24 hodin pod atmosférou dusíku zahřívá při 125 až 130°C. Po

dokončení reakce se směs ochladí (na méně než 30°C) a rozloží vodou (250 ml, 10 obj.), což vede ke vzniku sraženiny. Během přidavku vody je pozorována exotermie 10 až 15°C. Takto vzniklá reakční suspenze se ochladí na teplotu místnosti (15 až 25°C) a 1 hodinu nechá granulovat. Produkt se izoluje vakuovou filtrací a promyje vodou (140 ml, 5,6 obj.). Produkt se suší přes noc ve vakuové sušárně při 40 až 45°C. Získá se 29,4 g produktu, což odpovídá výtěžku 99 %. Analytická data produktu jsou následující: Teplota tání 198 až 200°C. m/z 396 ($m+1$). ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,41 (m, 10H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,48 (t, 2H), 2,48 (d, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,75 (m, 2H). IR (drifty) ν_{max} 3402, 3301, 3123, 3096, 2971, 2930, 2880, 1680, 1663, 1622, 1593, 1569, 1528.

P ř í k l a d 7

Syntéza tetrahydro-4-[3-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-fenyl]thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu za použití pevného hydroxidu sodného a katalyzátoru fázového přenosu

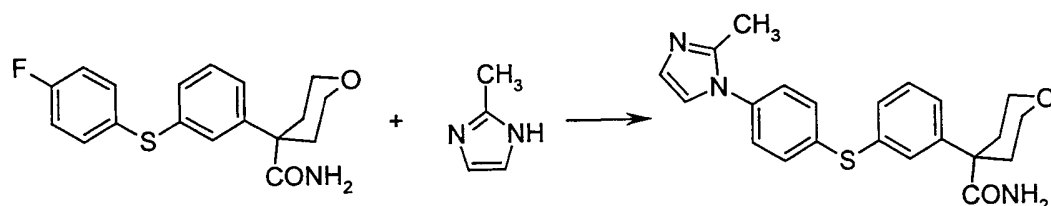


Tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamid (25,0 g, 75,4 mmol, 1 ekv.), dimethylsulfoxid (250 ml, 10 obj.), 2-methylimidazol (12,39 g, 150,9 mmol, 2,0 ekv.), hydroxid sodný (6,03 g, 150,9 mmol, 2,0 ekv.) a tetra-n-butylamoniumchlorid (TBAC) (0,210 g, 0,75 mmol, 0,05 ekv.) se předloží do reakční nádoby přizpůsobené pro var pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku. Reakční směs se 17 až 24 hodin pod atmosférou dusíku zahřívá při

125 až 130°C. Po dokončení reakce se směs ochladí (na méně než 30°C) a rozloží vodou (250 ml, 10 obj.), což vede ke vzniku sraženiny. Během přidavku vody je pozorována exotermie 10 až 15°C. Takto vzniklá reakční suspenze se ochladí na teplotu místnosti (15 až 25°C) a 1 hodinu nechá granulovat. Produkt se izoluje vakuovou filtrací a promyje vodou (140 ml, 5,6 obj.). Produkt se suší přes noc ve vakuové sušárně při 40 až 45°C. Získá se 27,6 g produktu, což odpovídá výtěžku 93,0 %. Analytická data produktu jsou následující: Teplota tání 198 až 200°C. m/z 396 (m+1). ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,41 (m, 10H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,48 (t, 2H), 2,48 (d, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,75 (m, 2H). IR (drifty) ν_{max} 3402, 3301, 3123, 3096, 2971, 2930, 2880, 1680, 1663, 1622, 1593, 1569, 1528.

P ř í k l a d 8

Syntéza tetrahydro-4-[3-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-fenyl]thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu za použití pevného hydroxidu sodného samotného



Tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamid (6,5 g, 19,6 mmol, 1 ekv.), dimethylsulfoxid (65 ml, 10 obj.), 2-methylimidazol (3,22 g, 39,23 mmol, 2,0 ekv.) a hydroxid sodný (1,57 g, 39,23 mmol, 2,0 ekv.) se předloží do reakční nádoby přizpůsobené pro var pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku. Reakční směs se 4 až 6 hodin pod atmosférou dusíku zahřívá při 125 až 130°C.

Po dokončení reakce se směs ochladí (na méně než 30°C) a rozloží vodou (65 ml, 10 obj.), což vede ke vzniku sraženiny. Během přidavku vody je pozorována exotermie 10 až 15°C. Takto vzniklá reakční suspenze se ochladí na teplotu místnosti (15 až 25°C) a 1 hodinu nechá granulovat. Produkt se izoluje vakuovou filtrací a promyje vodou (80 ml, 12,3 obj.). Produkt se suší přes noc ve vakuové sušárně při 40 až 45°C. Získá se 6,98 g produktu, což odpovídá výtěžku 90,4 %. Analytická data produktu jsou následující: Teplota tání 198 až 200°C. m/z 396 (m+1). ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,41 (m, 10H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,48 (t, 2H), 2,48 (d, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,75 (m, 2H). IR (drifty) ν_{max} 3402, 3301, 3123, 3096, 2971, 2930, 2880, 1680, 1663, 1622, 1593, 1569, 1528.

P ř í k l a d 9

Výroba methansulfonátové soli

Methanol (640 ml, 40 obj.), tetrahydro-4-[3-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)fenyl]thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamid připravený podle příkladu 3 (16,0 g, 40,7 mmol, 1,0 ekv.), aktivní uhlí, Darco KB-B (0,80 g) a pomocná filtrační látka Celit (2,4 g) se předloží do reakční nádoby uzpůsobené pro var pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahřívá ke zpětnému toku, asi 66°C, aby se rozpustil organický substrát. Obsah reakční nádoby se ochladí na teplotu v rozmezí 55 až 60°C a filtrací při teplotě 55 až 60°C se odstraní aktivní uhlí a pomocná filtrační látka. Zbytek se promyje methanolem (50 ml) a promývací louhy se spojí s původním filtrátem. Takto získaná čirá látka, filtrát spojený s promývacími louhy, se zkoncentruje destilací za atmosférického tlaku na objem asi 700 ml. Ke zkoncentrovanému methanolickému roztoku se přidá methansulfonová kyselina (4,1 g, 42,7 mmol, 1,05 ekv.). Výsledný roztok se dále zkoncentruje

destilaci za atmosférického tlaku na objem asi 250 ml. Ke koncentrátu se přidá ethylacetát (500 ml) ve dvou alikvotech. Po každém přidavku ethylacetátu se výsledný objem destilací sníží na 250 ml. Výsledná suspenze krystalů se ochladí na teplotu místnosti, 15 až 25°C a nechá granulovat 4 až 16 hodin při teplotě v rozmezí 15 až 25°C. Filtrací se izoluje bílý krystalický produkt, který se promyje ethylacetátem (135 ml) a suší za vakua při 45 až 50°C. Výtěžek 18,39 g, 92,3 %. Takto připravená sůl se charakterizuje rentgenovým práškovým difrakčním obrazcem s hlavními píky uvedenými dále v tabulce 3.

T a b u l k a 1 1 . 0 . 5

Pík číslo	2 θ <théta </théta (°)	vzdálenost d (nm.10 ⁻¹)	pík číslo	2 θ <théta </théta (°)	vzdálenost d (nm.10 ⁻¹)
1	6,5	13,6	20	24,0	3,7
2	9,1	9,7	21	24,5	3,6
3	13,3	6,6	22	25,4	3,5
4	14,2	6,2	23	26,1	3,4
5	14,4	6,1	24	26,7	3,3
6	15,1	5,9	25	27,7	3,2
7	15,4	5,7	26	28,6	3,1
8	16,0	5,5	27	29,3	3,0
9	16,7	5,3	28	30,0	3,0
10	17,2	5,1	29	30,5	2,9
11	17,8	5,0	30	31,7	2,8
12	18,2	4,8	31	32,8	2,7
13	19,0	4,7	32	33,8	2,6
14	19,9	4,4	33	35,3	2,5
15	21,0	4,2	34	36,0	2,5
16	22,0	4,0	35	36,7	2,4
17	22,3	4,0	36	37,6	2,4
18	22,9	3,9	37	39,2	2,3
19	23,6	3,8			

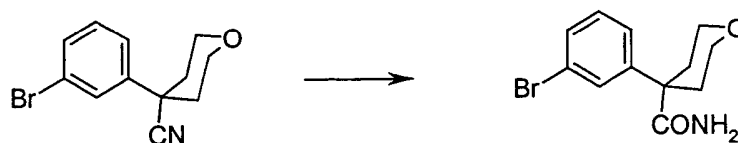
P ř í k l a d 1 0

Překrystalování tetrahydro-4-[3-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)fenyl]thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu

Methanol (3200 ml, 40 obj.), tetrahydro-4-[3-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)fenyl]thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamid připravený podle příkladu 3 (80,2 g), aktivní uhlí Darco KB-B (4,0 g) a pomocná filtrační látka Celit (10 g) se předloží do reakční nádoby uzpůsobené pro var pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahřívá ke zpětnému toku, asi 66°C, aby se rozpustil organický substrát. Obsah reakční nádoby se ochladí na teplotu v rozmezí 55 až 60°C a filtrací při teplotě 55 až 60°C se odstraní aktivní uhlí a pomocná filtrační látka. Zbytek se promyje methanolem (300 ml) a promývací louhy se spojí s původním filtrátem. Takto získaná čirá látka, filtrát spojený s promývacími louhy, se zkoncentruje destilací za atmosférického tlaku na objem asi 1000 ml. Takto získaný methanolický koncentrát se ochladí na teplotu v rozmezí od 3 do 7°C, aby se zajistila krystalizace produktu a 6 až 24 hodin při této teplotě nechá granulovat. Filtrací se izoluje bílý krystalický produkt, který se suší za vakua při 40 až 45°C. Výtěžek 70,3 g, 87,7 %. Teplota tání 198 až 200°C. m/z 396 (m+1). Spektrální data viz příklad 3.

P ř í k l a d 1 1

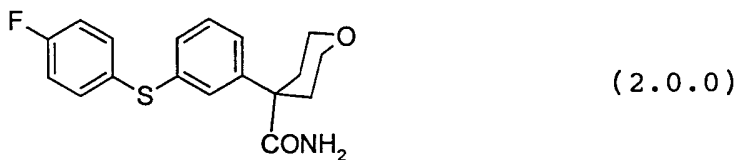
Syntéza tetrahydro-4-(3-bromfenyl)-2H-pyran-4-karboxamidu



Propan-2-ol (100 ml), tetrahydro-4-(3-bromfenyl)-
-2H-pyran-4-nitril (20,0 g, 0,075 mol, 1 ekv.), hydroxid
draselný (13,74 g, 0,245 mol, 3,26 ekv.) se předloží do
reakční nádoby uzpůsobené pro var pod zpětným chladičem pod
atmosférou dusíku. Reakční směs se 5 až 6 hodin pod atmo-
sférou dusíku za míchání zahřívá ke zpětnému toku (asi
82°C). Po dokončení reakce se reakční směs ochladí (na méně
než 30°C) a rozloží vodou (100 ml). Výsledná suspenze se
přefiltruje. Produkt se promyje vodou (30 ml) a suší za
vakua při 45 až 50°C. Získá se bílá pevná látka. Výtěžek
19,05 g, 89,2 %, o teplotě tání 245 až 247°C. m/z 285
(m+1). ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,43 (m, 5H), 7,14 (s,
1H), 3,76 (d, 2H), 3,47 (t, 2H), 2,44 (d, 2H), 1,79 (m,
2H). IR (drifty) ν_{max} 3363, 3174, 3062, 2973, 2935, 2879,
2828, 1685, 1631, 1588

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)-thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu vzorce 2.0.0



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

(a) připraví reakční směs sestávající ze

(1) tetrahydro-4-(3-brom nebo jod-fenyl)-2H-pyran-4-nitrilu obecného vzorce 3.0.0



kde X představuje brom nebo jod a

(2) 4-fluorthiofenolu vzorce 4.0.0



(3) v rozpouštědle sestávajícím z alifatického alkoholu s řetězcem přímým nebo rozvětveným a 2 až 7 atomy uhlíku, popřípadě ve formě vodné směsi;

(4) za přítomnosti silné báze obecného vzorce 5.0.0



kde

M představuje alkalický kov, prvek ze skupiny 1/Ia, zvolený ze souboru sestávajícího z lithia, Li; sodíku, Na; draslíku, K; rubidia, Rb; a cesia, Cs; a

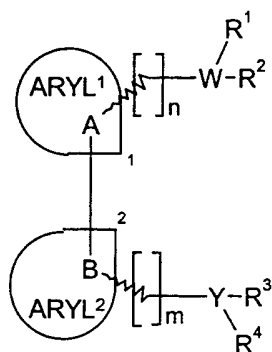
R^5 představuje vodík, H; nebo alkylskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku;

přednostně členu zvoleného ze souboru sestávajícího z hydroxidu lithného, LiOH; hydroxidu sodného, NaOH; hydroxidu draselného, KOH; hydroxidu rubidného, RbOH; hydroxidu cesného, CsOH; methoxidu lithného, LiOCH₃; methoxidu sodného, NaOCH₃; methoxidu draselného, KOCH₃; methoxidu rubidného RbOCH₃; methoxidu cesného, CsOCH₃; ethoxidu lithného, LiOCH₂CH₃; ethoxidu sodného, NaOCH₂CH₃; ethoxidu draselného, KOCH₂CH₃; ethoxidu rubidného RbOCH₂CH₃; ethoxidu cesného, CsOCH₂CH₃; terc.butoxidu lithného, LiOC(CH₃)₃; terc.butoxidu sodného, NaOC(CH₃)₃; terc.butoxidu draselného, KOC(CH₃)₃; terc.butoxidu rubidného, RbOC(CH₃)₃; a terc.butoxidu cesného, CsOC(CH₃)₃; včetně směsí výše uvedených sloučenin;

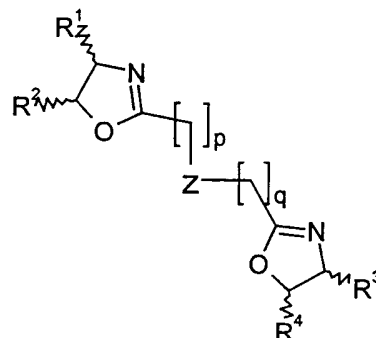
(5) za přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodového kovu, který zahrnuje komplex palladia;

a dále

- (6) za přítomnosti pomocného ligandu pro katalyzátor na bázi přechodového kovu, který zahrnuje komplex palladia, přičemž tímto ligandem je bidentátní, chirální, osově nesymetrická aromatická sloučenina obecného vzorce 5.5.0 nebo 5.5.1



(5.5.0)



(5.5.1)

přičemž

ve sloučenině obecného vzorce 5.5.0

W a Y představují oba fosfor nebo dusík, nebo brány dohromady s R¹, R², R³ a R⁴ představují hydrogen-fosfát;

m a n představují nezávisle číslo 1 nebo 2;

R¹, R², R³ a R⁴ jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; fenylskupiny; naftylskupiny; bifenylskupiny; tolylskupiny; furylskupiny; pyrrolylskupiny; a pyridylskupiny;

ARYL¹ a ARYL² jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z fenylskupiny; bifenylskupiny; 1- nebo 2-naftylskupiny; pyridylskupiny; a chinolylskupiny; nebo

ARYL¹ a ARYL² jsou brány dohromady za vzniku fenylskupiny; naftylskupiny; bifenylskupiny; pyridylskupiny; chinolylskupiny; nebo cyklohexylskupiny;

A a B představují oba atomy uhlíku, které jsou buď vázány přímo k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2 anebo jsou sousedními konstituentními atomy uhlíku označenými jako 1 a 2 zbytků ARYL¹ a ARYL², přičemž v tomto případě vazby připojené k A a B s neuvedenou orientací jsou připojeny k atomům uhlíku α vzhledem k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2; a tyto vazby s neuvedenou orientací musí mít opačnou orientaci, čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrický; a

ve sloučenině obecného vzorce 5.5.1

p a q představují nezávisle číslo 0, 1 nebo 2;

R¹, R², R³ a R⁴ mají význam uvedený výše zvolený na nezávislém základě;

Z představuje skupinu -N(R⁵)- nebo -(CH₂)-, kde R⁵ představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

přičemž

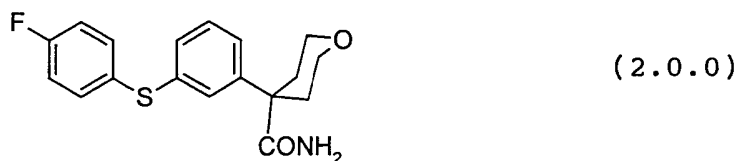
p a q nemohou představovat číslo 0, když Z představuje skupinu -N(R⁵)-; a pro vazby s neuvedenou orientací připojené k R¹, R², R³ a R⁴ platí, že takové vazby zbytků R¹ a R² musí mít opačnou orientaci než takové vazby zbytku R³ a R⁴, čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrickým;

příčemž takovým pomocným ligandem je přednostně (S)-
-(-)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
(S-BINAP);

načež se

- (b) tato reakční směs zahřívá, přednostně při teplotě
zpětného toku, přednostně po dobu 12 až 36 hodin, výhod-
něji 18 až 24 hodin, čímž se získá uvedená sloučenina
vzorce 2.0.0, která se popřípadě izoluje za použití
obvyklých separačních postupů.

2. Způsob výrobu tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)-
thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu vzorce 2.0.0



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

- (a) připraví reakční směs sestávající ze

- (1) tetrahydro-4-(3-brom nebo jodfenyl)-2H-pyran-4-
nitrilu obecného vzorce 3.0.0



kde X představuje brom nebo jod

(2) v rozpouštědle sestávajícím z alifatického alkoholu s řetězcem přímým nebo rozvětveným a 2 až 7 atomy uhlíku, popřípadě ve formě vodné směsi;

(3) za přítomnosti silné báze obecného vzorce 5.0.0



kde M a R^5 mají výše uvedený význam; přičemž přednostní silnou bází je hydroxid sodný, NaOH; hydroxid draselný, KOH; ethoxid sodný, $\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$; nebo terc.butoxid draselný, $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$;

načež se

(b) tato reakční směs zahřívá, přednostně při teplotě zpětného toku, přednostně po dobu 3 až 8 hodin, výhodněji 5 až 6 hodin, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 3.2.0



kde X představuje brom nebo jod;

načež se

(c) připraví reakční směs sestávající ze sloučeniny obecného vzorce 3.2.0 a 4-fluorthiofenolu vzorce 4.0.0



(1) v rozpouštědle sestávajícím z alkoholu definovaném výše;

(2) za přítomnosti silné báze obecného vzorce 5.0.0



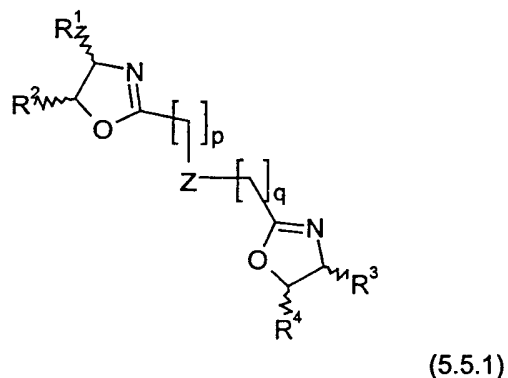
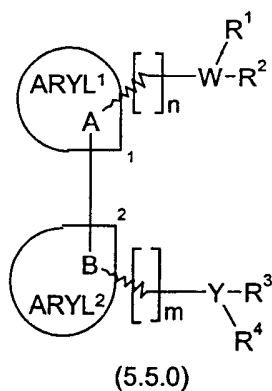
kde M a R^5 mají výše uvedený význam; přičemž přednostní silnou bází je hydroxid sodný, NaOH; hydroxid draselný, KOH; ethoxid sodný, $NaOCH_2CH_3$; nebo terc.-butoxid draselný, $KOC(CH_3)_3$;

a dále

(3) za přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodového kovu;

a dále

(4) za přítomnosti pomocného ligandu pro katalyzátor na bázi přechodového kovu, který zahrnuje komplex palladia, přičemž tímto ligandem je bidentátní, chirální, osově nesymetrická aromatická sloučenina obecného vzorce 5.5.0 nebo 5.5.1



příčemž

ve sloučenině obecného vzorce 5.5.0

W a Y představují oba fosfor nebo dusík;

m a n představují nezávisle číslo 1 nebo 2;

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; fenylyskupiny; naftylskupiny; bifenylyskupiny; tolylskupiny; furylskupiny; pyrrolylskupiny; a pyridylskupiny;

$ARYL^1$ a $ARYL^2$ jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z fenylyskupiny; bifenylyskupiny; 1- nebo 2-naftylskupiny; pyridylskupiny; a chinolylskupiny; nebo

$ARYL^1$ a $ARYL^2$ mohou být brány dohromady za vzniku fenylyskupiny; naftylskupiny; bifenylyskupiny; pyridylskupiny; chinolylskupiny; nebo cyklohexylskupiny;

A a B představují oba atomy uhlíku, které jsou buď vázány přímo k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2 anebo jsou sousedními konstituentními atomy uhlíku označenými jako 1 a 2 zbytků $ARYL^1$ a $ARYL^2$, přičemž v tomto případě vazby připojené k A a B s neuvedenou orientací jsou připojeny k atomům uhlíku α vzhledem k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2; a tyto vazby s neuvedenou orientací musí mít opačnou orientaci, čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrický; a

ve sloučenině obecného vzorce 5.5.1

p a q představují nezávisle číslo 0, 1 nebo 2;

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají význam uvedený výše zvolený na nezávislém základě;

Z představuje skupinu $-N(R^5)-$ nebo $-(CH_2)-$, kde R^5 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

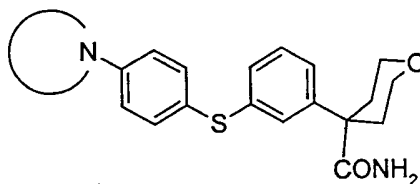
příčemž

p a q nemohou představovat číslo 0, když Z představuje skupinu $-N(R^5)-$; a pro vazby s neuvedenou orientací připojené k R^1 , R^2 , R^3 a R^4 platí, že takové vazby zbytků R^1 a R^2 musí mít opačnou orientaci než takové vazby zbytku R^3 a R^4 , čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrickým;

načež se

(d) tato reakční směs zahřívá, přednostně při teplotě zpětného toku, přednostně po dobu 5 až 15 hodin, výhodněji 8 až 10 hodin, čímž se získá uvedená sloučenina vzorce 2.0.0.

3. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce 1.3.0



(1.3.0)

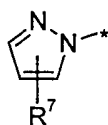
kde

zbytek vzorce 1.3.1

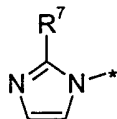


(1.3.1)

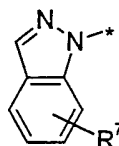
představuje elektronově deficitní monocyklickou nebo benzo-anelovanou bicyklickou N-heterocyklickou skupinu obsahující dva atomy dusíku obecného vzorce 1.3.2, 1.3.3, 1.3.4 nebo 1.3.5



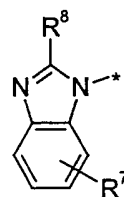
(1.3.2)



(1.3.3)



(1.3.4)



(1.3.5)

kde

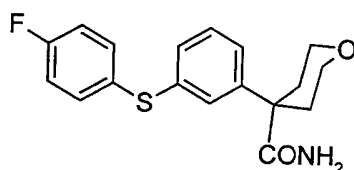
* je symbol, který představuje místo připojení zbytku obecného vzorce 1.3.2, 1.3.3, 1.3.4 nebo 1.3.5;

R^7 a R^8 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku; a arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku; přičemž uvedené alkyl- a arylskupiny jsou substituovány 0 až 2 substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu; hydroxyskupiny; kyanoskupiny; aminoskupiny; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; halogensubstituované alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; halogensubstituované alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; a dialkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí;

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

(a) připraví reakční směs sestávající ze

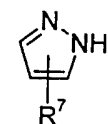
- (1) tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]fenyl-2H-pyran-
-4-karboxamidu vzorce 2.0.0



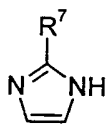
(2.0.0)

a

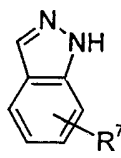
- (2) elektronově deficitního monocyklického nebo benzo-
anelovaného bicyklického N-heterocyklu obsahujícího
dva atomy dusíku obecného vzorce 1.3.6, 1.3.7, 1.3.8
nebo 1.3.9



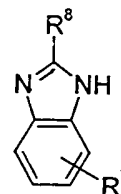
(1.3.6)



(1.3.7)



(1.3.8)



(1.3.9)

kde R^7 a R^8 mají výše uvedený význam;

- (3) v aprotickém rozpouštědle;

- (4) za přítomnosti silné báze v pevné formě zvolené ze
souboru sestávajícího z hydroxidu sodného, NaOH; a
hydroxidu draselného, KOH;

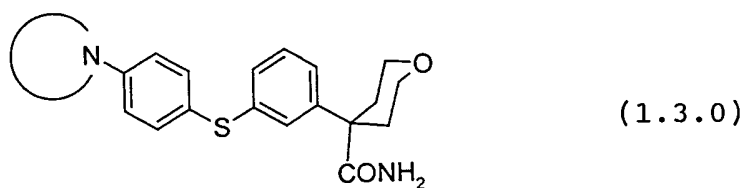
a popřípadě

(5) za přítomnosti katalytického množství uhličitanu cesného, Cs_2CO_3 ; nebo katalyzátoru fázového přenosu;

načež se

(b) tato reakční směs zahřívá, přednostně při teplotě zpětného toku, pod atmosférou dusíku, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 1.3.0.

4. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce 1.3.0

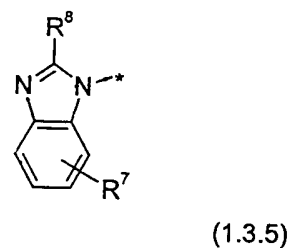
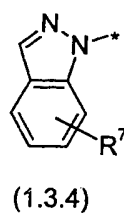
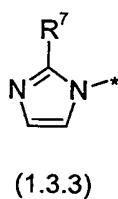
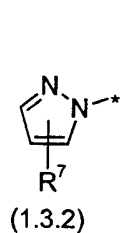


kde

zbytek vzorce 1.3.1



představuje elektronově deficitní monocyklickou nebo benzo-anelovanou bicyklickou N-heterocyklickou skupinu obsahující dva atomy dusíku obecného vzorce 1.3.2, 1.3.3, 1.3.4 nebo 1.3.5



kde

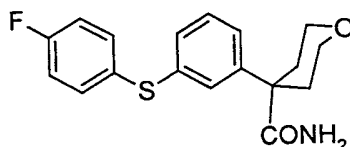
* je symbol, který představuje místo připojení zbytku obecného vzorce 1.3.2, 1.3.3, 1.3,4 nebo 1.3.5;

R^7 a R^8 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku; a arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku; přičemž uvedené alkyl- a arylskupiny jsou substituovány 0 až 2 substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu; hydroxyskupiny; kyanoskupiny; aminoskupiny; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; halogensubstituované alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; halogensubstituované alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; a dialkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí;

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

(a) připraví reakční směs sestávající ze

(1) tetrahydro-4-[3-(4-fluorfenyl)thio]fenyl-2H-pyran-4-karboxamidu vzorce 2.0.0

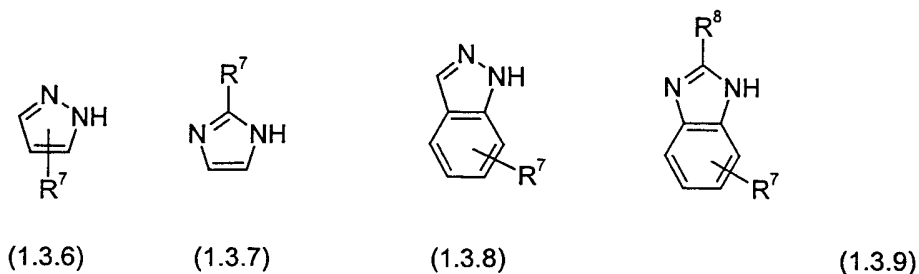


(2.0.0)

a

(2) elektronově deficitního monocyklického nebo benzoanelovaného bicyklického N-heterocyklu obsahujícího

dva atomy dusíku obecného vzorce 1.3.6, 1.3.7, 1.3.8
nebo 1.3.9



kde R^7 a R^8 mají výše uvedený význam;

(3) v aprotickém rozpouštědle;

(4) za přítomnosti uhličitanu obecného vzorce 5.1.0

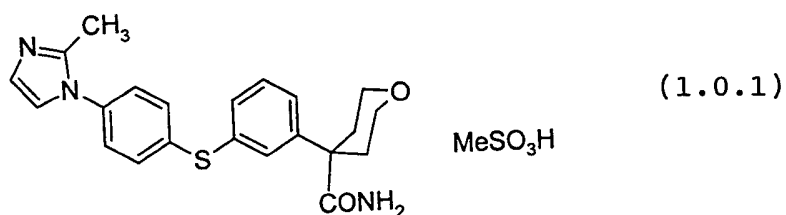


kde M představuje alkalický kov, prvek ze skupiny 1/Ia, zvolený ze souboru sestávajícího z lithia, Li; sodíku, Na; draslíku, K; rubidia, Rb; a cesia, Cs;

načež se

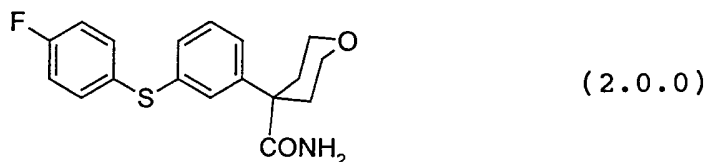
(b) tato reakční směs zahřívá, přednostně při teplotě zpětného toku, pod atmosférou dusíku, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 1.3.0.

5. Způsob výroby v podstatě čisté methansulfonátové soli vzorce 1.0.1



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

(a) vyrobí sloučenina vzorce 2.0.0



tak, že se

(1) připraví reakční směs sestávající ze

(i) tetrahydro-4-(3-bromfenyl)-2H-pyran-4-nitrilu
vzorce 3.1.0



a

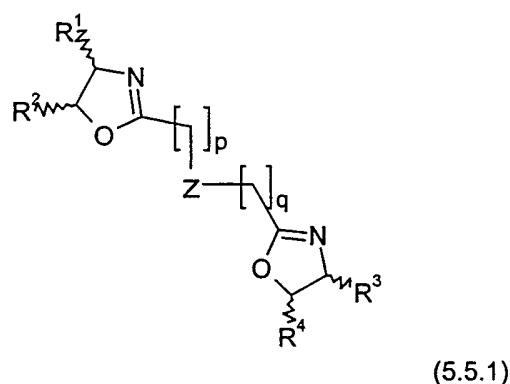
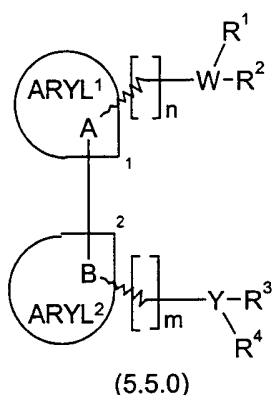
(ii) 4-fluorthiofenolu vzorce 4.0.0



(iii) v rozpouštědle sestávajícím z alifatického
alkoholu s řetězcem přímým nebo rozvětveným a 2 až
7 atomy uhlíku, popřípadě ve formě vodné směsi;

(iv) za přítomnosti silné báze zvolené ze souboru
sestávajícího z hydroxidu sodného, NaOH; a
hydroxidu draselného, KOH; a dále

- (v) za přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodového kovu, který zahrnuje komplex palladia; a dále
- (vi) za přítomnosti pomocného ligandu pro katalyzátor na bázi přechodového kovu, který zahrnuje komplex palladia, přičemž tímto ligandem je bidentátní, chirální, osově nesymetrická aromatická sloučenina obecného vzorce 5.5.0 nebo 5.5.1



přičemž

ve sloučenině obecného vzorce 5.5.0

W a Y představují oba fosfor nebo dusík;

m a n představují nezávisle číslo 1 nebo 2;

R¹, R², R³ a R⁴ jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; fenylyskupiny; naftylyskupiny; bifenylyskupiny; tolylyskupiny; furylyskupiny; pyrrolylyskupiny; a pyridylyskupiny;

ARYL¹ a ARYL² jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z fenylskupiny; bifenylskupiny; 1- nebo 2-naftylskupiny; pyridylskupiny; a chinolylskupiny; nebo

ARYL¹ a ARYL² mohou být brány dohromady za vzniku fenylskupiny; naftylskupiny; bifenylskupiny; pyridylskupiny; chinolylskupiny; nebo cyklohexylskupiny;

A a B představují oba atomy uhlíku, které jsou buď vázány přímo k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2 anebo jsou sousedními konstituentními atomy uhlíku označenými jako 1 a 2 zbytků ARYL¹ a ARYL², přičemž v tomto případě vazby připojené k A a B s neuvedenou orientací jsou připojeny k atomům uhlíku α vzhledem k atomům uhlíku označeným jako 1 a 2; a tyto vazby s neuvedenou orientací musí mít opačnou orientaci, čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrický; a

ve sloučenině obecného vzorce 5.5.1

p a q představují nezávisle číslo 0, 1 nebo 2;

R¹, R², R³ a R⁴ mají význam uvedený výše zvolený na nezávislém základě;

Z představuje skupinu -N(R⁵)- nebo -(CH₂)-, kde R⁵ představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

přičemž

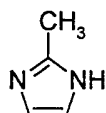
p a q nemohou představovat číslo 0, když Z představuje skupinu -N(R⁵)-; a pro vazby s neuvedenou orientací připojené k R¹, R², R³ a R⁴ platí, že takové vazby zbytků R¹

a R^2 musí mít opačnou orientaci než takové vazby zbytku R^3 a R^4 , čímž se takový pomocný ligand stává osově nesymetrickým;

načež se

(2) tato reakční směs zahřívá, čímž se získá uvedená sloučenina vzorce 2.0.0;

(b) připraví reakční směs sestávající ze sloučeniny vzorce 2.0.0 a sloučeniny vzorce 1.3.10



(1.3.10)

(1) v aprotickém rozpouštědle;

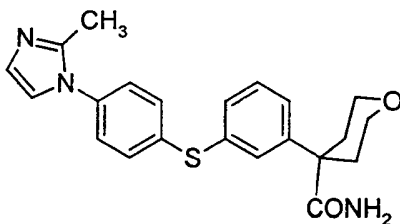
(2) za přítomnosti silné báze v pevné formě zvolené ze souboru sestávajícího z hydroxidu sodného, NaOH; a hydroxidu draselného, KOH;

a popřípadě

(3) za přítomnosti katalytického množství uhličitanu cesného, Cs_2CO_3 ; nebo katalyzátoru fázového přenosu;

načež se

(c) tato reakční směs zahřívá pod atmosférou dusíku, čímž se získá sloučenina vzorce 1.0.0



(1.0.0)

načež se

(d) připraví koncentrovaný methanolický roztok sloučeniny vzorce 1.0.0 obsažené ve výše uvedené zahřívané reakční směsi;

- (1) přičemž zahříváný methanolický roztok přídatně obsahuje methansulfonovou kyselinu, MeSO_3H , kterou lze přidat před přípravou, během přípravy nebo po přípravě tohoto methanolického roztoku;
- (2) zahříváný methanolický roztok se stále za podmínek zahřívání přefiltruje a výsledný filtrační roztok se zkoncentruje;
- (3) krystalizace sloučeniny vzorce 1.0.0 z filtračního roztoku se vyvolá tak, že se ve filtračním roztoku zbytkový methanol nahradí ethylacetátem;
- (4) načež se izoluje v podstatě čistá methansulfonátová sůl vzorce 1.0.1 v krystalické formě;

nebo se alternativně

(e) připraví koncentrovaný methanolický roztok sloučeniny vzorce 1.0.0 obsažené ve výše uvedené zahřívané reakční směsi;

- (1) zahříváný methanolický roztok se stále za podmínek zahřívání přefiltruje a výsledný filtrační roztok se zkoncentruje;
- (2) filtrační roztok se smísí s methansulfonovou kyselinou, MeSO_3H ;

(3) krystalizace sloučeniny vzorce 1.0.0 z filtračního roztoku se vyvolá tak, že se ve filtračním roztoku zbytkový methanol nahradí ethylacetátem;

(4) načež se izoluje v podstatě čistá methansulfonátová sůl vzorce 1.0.1 v krystalické formě.

6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se při izolaci v podstatě čisté methansulfonátové soli vzorce 1.0.1 v krystalické formě použije stupně (d), při němž se zbytkový methanol nahradí přidáváním ethylacetátu *ad seriatim*, dokud se neizoluje krystalický produkt, který obsahuje v podstatě čistou methansulfonátovou sůl vzorce 1.0.1.

7. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že komplexní sloučenina palladia ve stupni (a)(1)(v) představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího z

tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0),
 $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$;
 tetrakis(methyldifenylfosfin)palladia (0),
 $[(C_6H_5)_2PCH_3]_4Pd(0)$;
 trans-dichlorbis(methyldifenylfosfin)palladia(II),
 $[(C_6H_5)_2PCH_3]_2PdCl_2$;
 aduktu dichlorbis[methylenbis(difenylfosfin)]di-
 palladium-dichlormethan;
 dichlorbis(trifenylfosfin)palladia(II),
 $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$;
 aduktu tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)-chloroform;
 $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_3Pd_2 \cdot CHCl_3$;
 bis(dibenzylidenaceton)palladia(0),
 $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$;
 komplexu [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]dichlorpalladia(II) s dichlormethanem;

bis[1,2-bis(difenylfosfino)ethan]palladia(II); a dimerního chloridu (π -allyl)palladnatého.

8. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že aprotické rozpouštědlo ve stupni (b)(1) představuje člen zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z hexanu; 1,4-dioxanu; tetrachlormethanu; benzenu; toluenu; xylenů; diethyletheru; chloroformu; ethylacetátu; tetrahydrofuranu; methylenchloridu; triamidu hexamethylfosforečné kyseliny; nitromethanu; N,N-dimethylformamidu; acetonitrilu; sulfolanu; a dimethylsulfoxidu.

9. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že katalyzátor fázového přenosu představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího z cetyltrimethylamoniumbromidu, CTMAB; dibenzo-18-crown-6, DB-18-c-6; dicyklohexano-18-crown-6, DC-18-c-6; 18-crown-6, 18-c-6; (-)-N-dodecyl-N-methylefedriniumbromidu, DMCOH; hexamethylfosfortriamidu, HMPT; cetylpyridiniumbromidu, NCPB; N-benzylchininiumchloridu, QUIBEC; tetra-n-butylamoniumbromidu, TBAB; tetra-n-butylamoniumchloridu, TBAC; tetra-n-butylamoniumhydroxid, TBAH; tetra-n-butylamoniumhydrogensulfátu, TBAHS; tetra-n-butylamoniumjodidu, TBAI; hydrátu tetraethylamoniumchloridu, TEAC; tri-n-butylaminu, TBA; benzyltributylamoniumbromidu, TBBAB; hexadecyltributylfosfoniumbromidu, TBHDPB; benzyltriethylamoniumbromidu, TEBAB; benzyltriethylamoniumchloridu, TEBA; hexadecyltriethylamoniumchloridu, TEHDAC; tetramethylamoniumchloridu, TMAC; hexadecyltrimethylamoniumchloridu, TMHDAC; a oktyltrimethylamoniumchloridu, TMOAC.

10. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že katalyzátorem fázového přenosu je kvarterní amoniová sůl zvolená ze souboru sestávajícího z tetra-n-butylamoniumbromidu, TBAB); tetra-n-butylamoniumchloridu,

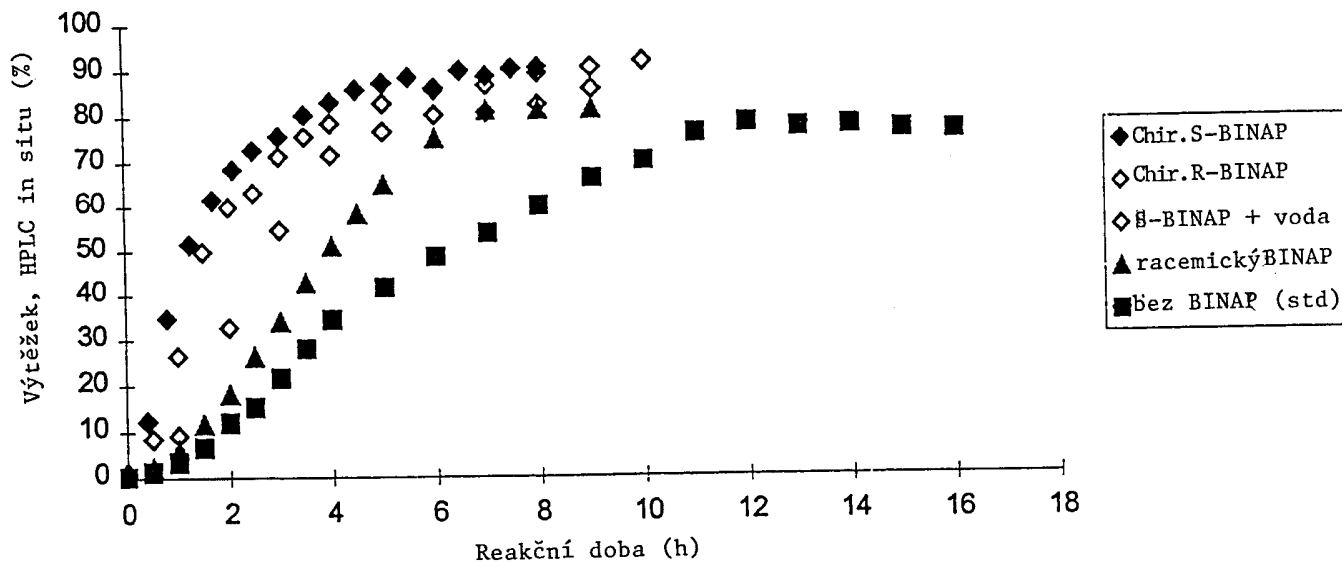
TBAC; tetra-n-butylamoniumhydroxid, TBAH); tetra-n-butylamoniumjodid, TBAI; a hydrátu tetraethylamoniumchlorid, TEAC.

01-2153-00-Ma

14.09.01

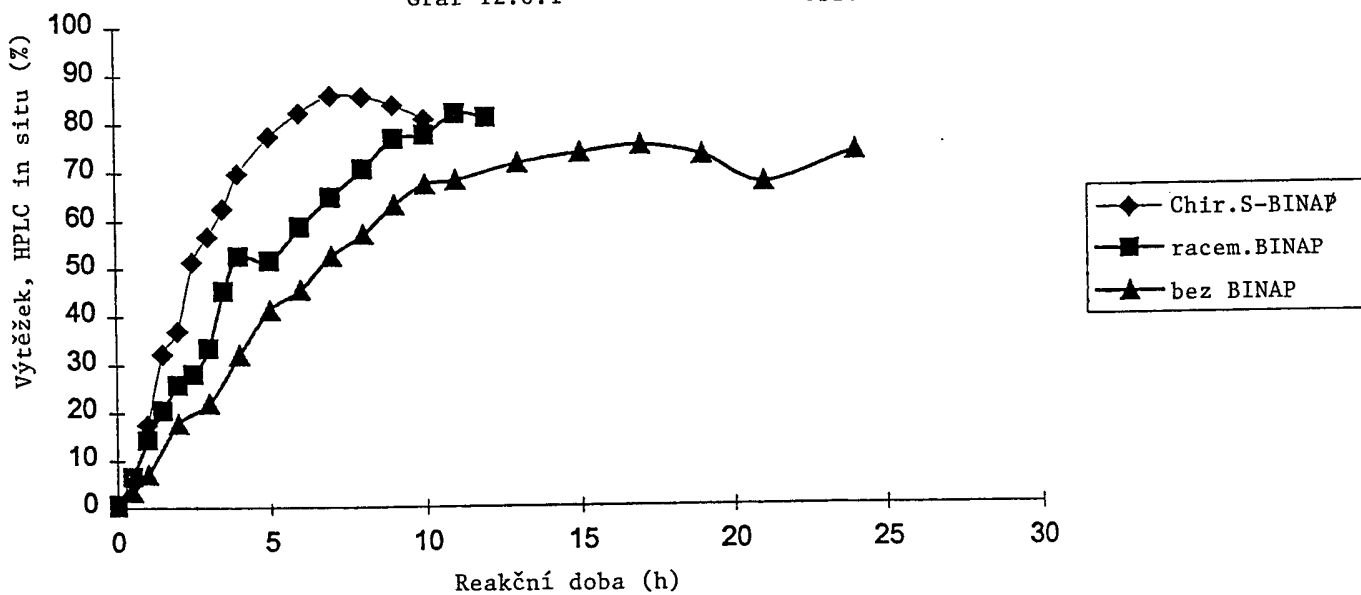
Graf 12.0.0

Obr. 1A



Graf 12.0.1

Obr. 1B



PV 2000 - 3159
14.09.01

