

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.02.2008**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **24.02.2010**
(Věstník č. 8/2010)

(21) Číslo dokumentu:

2008-107

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 263/22 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)
C07C 251/24 (2006.01)
C07D 205/08 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, a. s., Praha 10, CZ

(72) Původce:

Štěpánková Hana, Český Brod, CZ

Hájíček Josef, Praha 2, CZ

Slavíkova Markéta, Libčice nad Vltavou, CZ

Zezula Josef, Polná, CZ

(74) Zástupce:

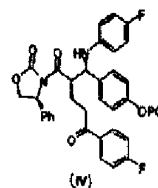
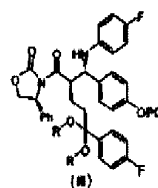
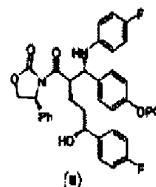
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby (3R,4S)-1-(4-fluorfenyl)-3-
[(3S)-3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-
hydroxyfenyl)-2-azetidionu**

(57) Anotace:

Způsob výroby (S)-alkohol-oxazolididů obecného vzorce II, ve kterém PG značí vodík nebo hydroxyl chránící skupinu, jako je např. trimethylsilyl, terc-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, terc-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl, při němž se ketal-oxazolidid obecného vzorce III, ve kterém PG značí totéž co nahoře a R značí alkyl s 1-4 atomy uhlíku, lineární nebo větvený, jako je methyl, ethyl, isopropyl nebo butyl, nebo R+R dohromady značí dvojvazný alkyl, případně substituovaný 1 nebo 2 alkylovými skupinami, např. 1,2-ethylen, 1,2-propylen, 1,2-butylen, 1,3-propylen nebo 2,2-dimethyl-1,3-propylen, odchrání působením kyselých činidel ve směsi vody a s vodou mísitelného rozpouštědla v rozmezí teplot 0 až 100 °C (stupeň A), a získaný keton-oxazolidid obecného vzorce IV, ve kterém PG má shora uvedený význam, se redukuje asymetrickými činidly v inertním organickém rozpouštědle v rozmezí teplot -30 až +40 °C (stupeň B).



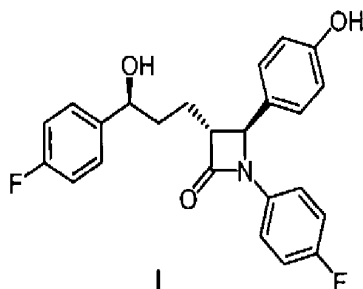
Způsob výroby (3*R*,4*S*)-1-(4-fluorfenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-2-azetidinonu

Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu výroby *O*-chráněných (4*S*)-3-[(2*R*,5*S*)-5-(4-fluorfenyl)-2-[(*S*)-[(4-fluorfenyl)amino](4-hydroxyfenyl)methyl]-5-hydroxypentanoyl]-4-fenyl-1,3-oxazolidin-2-onů.

Dosavadní stav techniky

(3*R*,4*S*)-1-(4-fluorfenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-2-azetidinon vzorce (I),



známý pod INN názvem ezetimib, je popsán v US Pat. 5,631.365 jako hypolipidemikum snižující intestinální absorpci cholesterolu a jiných sterolů.

Podle US patentů 5,739.321 a 5,886.171 se ezetimib vyrábí tak, že se (*S*)-4-hydroxybutanolid aduje na *N*-(4-benzyloxybenzyliden)-4-fluoranilin pomocí LDA při -78 °C, získaný diol se štěpí jodistanem na aldehyd, který reaguje s *O*-trimethylsilylenolem 4-fluoracetofenonu za vzniku aldolu. Ten se dehydratuje za vzniku nenasyceného ketonu, jehož dvojná vazba, nebo současně i benzylová chránicí skupina, se hydrogenuje na palladiovém katalyzátoru. Potom se keton asymetricky redukuje boranem v přítomnosti chirálního ligandu za vzniku ezetimibu, resp. jeho *O*-benzylderivátu, který se hydrogenolyzuje na palladiovém katalyzátoru. Nevýhoda postupu spočívá v nutnosti práce za velmi nízkých teplot a opakovaném použití drahých katalyzátorů typu palladia.

Postup výroby ezetimibu popsáný v US patentu 5,856.473 vychází z kyseliny 5-(4-fluorfenyl)-4-pentenové, která se převede pomocí oxalylchloridu na chlorid a dále reakcí s (*S*)-4-fenyl-2-oxazolidinonem na acyloxazolidid. Ten se aduje na *N*-(4-benzyloxybenzyliden)-4-

fluoranilin pomocí chloridu titaničitého v přítomnosti diisopropylethylaminu za vzniku produktu, který se cyklizuje pomocí bistrimethylsilylacetamidu a katalytického TBAF na olefin-azetidion. Tento alken se převede na keton působením $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a benzochinonu v přítomnosti chloristé kyseliny. Keton se opět asymetricky redukuje boranem v přítomnosti chirálního ligandu a nakonec se provede hydrogenolýza *O*-benzylové chránicí skupiny. Značnou nevýhodou je opět opakované použití drahých katalyzátorů palladiového typu, a použití toxického oxalychloridu v tomto postupu.

Podle zmíněného US patentu 5,631.365 se ezetimib vyrábí tak, že se (*S*)-*N*-(4-methoxykarbonylbutanoyl)oxazolidid syntetizuje z (*S*)-4-fenyl-2-oxazolidinonu a esterchloridu kyseliny glutarové a potom se aduje v přítomnosti chloridu titaničitého na zmíněný *N*-(4-benzyloxybenzyliden)-4-fluoranilin, a získaný produkt se cyklizuje působením bistrimethylsilylacetamidu a katalytického TBAF na ester-azetidion. Alkalickou hydrolýzou esteru se získá kyselina, která se převede na chlorid kyseliny, jehož reakcí s Grignardovým činidlem v přítomnosti ZnCl_2 a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ se vyrobí keton. Ten se asymetricky redukuje diboranem v přítomnosti chirálního ligandu a nakonec se provede hydrogenolýza *O*-benzylové chránicí skupiny na palladiovém katalyzátoru. Značnou nevýhodou je opět opakované použití drahých katalyzátorů palladiového typu, stejně tak jako použití toxického oxalychloridu.

Postup výroby ezetimibu podle WO 2006/137080 je podobný shora uvedenému, a má i obdobné nevýhody. Methylesterchlorid kyseliny glutarové se vyrobí působením oxalychloridu na příslušnou kyselinu a nechá se reagovat s (*S*)-4-fenyl-2-oxazolidinonem za vzniku (*S*)-*N*-(4-methoxykarbonylbutanoyl)oxazolididu. Ten se aduje v přítomnosti chloridu titaničitého na zmíněný *N*-(4-benzyloxybenzyliden)-4-fluoranilin, a získaný produkt se cyklizuje působením bistrimethylsilylacetamidu a katalytického TBAF na ester-azetidion. Alkalickou hydrolýzou esteru se získá kyselina, která se převede pomocí oxalychloridu na chlorid kyseliny, jehož reakcí s Grignardovým činidlem v přítomnosti ZnCl_2 a acetátu přechodového kovu, jako např. palladia, se vyrobí keton. Ten se asymetricky redukuje diboranem v přítomnosti chirálního ligandu a nakonec se provede hydrogenolýza *O*-benzylové chránicí skupiny na palladiovém katalyzátoru. I v tomto případě je značnou nevýhodou postupu opakované použití drahých katalyzátorů palladiového typu, stejně tak jako opakované použití toxického oxalychloridu.

Postup výroby ezetimibu podle WO 2007/072088 vychází z kyseliny 4-(4-fluorbenzoyl)butanové, která je nejprve konvertována v cthylenketal a potom reakcí s (*S*)-4-fenyl-2-oxazolidinonem v (*S*)-3-[4-[2-(4-fluorfenyl)-[1,3]-dioxolan-2-yl]butanoyl]-4-

fenyloxazolidin-2-on. Jeho adice na *O*-silylovaný *N*-(4-hydroxybenzyliden)-4-fluoranilin působením trichloridu isopropoxidu titaničitého poskytla produkt, který byl cyklizován pomocí bistrimethylsilylacetamidu a katalytického TBAF na ketal azetidinon a ochráněn na keton azetidinon pomocí montmorillonitu K10. Takto vyrobený silylovaný keton byl redukován diboranem v přítomnosti chirálního (*R*)-*o*-tolyl-CBS-oxazaborolidinu. Získaný *O*-silylovaný ezetimib s *de* > 98 % byl nakonec ochráněn kyselinou sírovou v isopropylalkoholu.

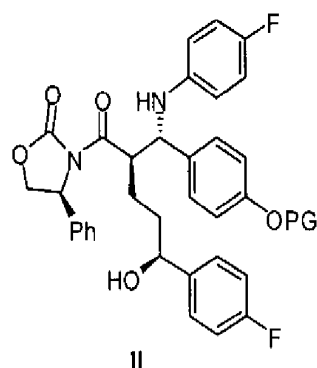
Postup výroby podle WO 2007/119106 zahrnuje nejen výše uvedený ketal (*S*)-3-[4-[2-(4-fluorfenyl)-[1,3]-dioxolan-2-yl]butanoyl]-4-fenyloxazolidin-2-on, ale i jeho analog odvozený od 1,3-propandiolu. Jejich adice na *O*-benzyllovaný nebo trimethylsilylovaný *N*-(4-hydroxybenzyliden)-4-fluoranilin působením trichloridu isopropoxidu titaničitého poskytla produkty, které byly cyklizovány na ketal azetidinony pomocí bistrimethylsilylacetamidu a katalytického TBAF, a potom ochráněny na keton azetidinony pomocí kyseliny *p*-toluensulfonové v acetonu. Takto vyrobený benzyloxy keton byl redukován boranem v přítomnosti chirálního (*R*)-2-methyl-CBS-oxazaborolidinu a následně ochráněn hydrogenací na Pd/C. Alternativně byl ezetimib získán toutéž CBS redukcí hydroxy ketonu.

Obdobný postup syntézy ezetimibu z 5- i 6-členných ketalů a chráněných iminů je popsán i v patentové přihlášce WO 2007/120824.

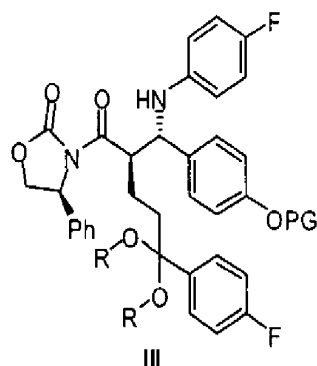
Společným problémem těchto tří postupů je chemoselektivita a diastereoselektivita CBS redukce ketonů boranem a následně potom pracné závěrečné čištění vyrobeného ezetimibu.

Podstata vynálezu

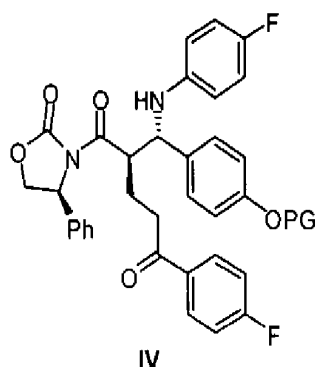
Předmětem vynálezu je způsob výroby (*S*)-alkohol-oxazolididů obecného vzorce II



ve kterém PG značí vodík nebo hydroxyl chránící skupinu, jako je např. trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl, jehož podstata spočívá v tom, že se ketal-oxazolidid obecného vzorce III



ve kterém PG značí totéž co nahoře a R značí alkyl s 1-4 atomy uhlíku, lineární nebo větvený, jako je methyl, ethyl, isopropyl nebo butyl, nebo R+R dohromady značí dvojbazný alkyl, případně substituovaný 1 nebo 2 alkylovými skupinami, např. 1,2-ethylen, 1,2-propylen, 1,2-butylen, 1,3-propylen nebo 2,2-dimethyl-1,3-propylen, odchrání působením kyselých činidel ve směsi vody a s vodou mísitelného rozpouštědla v rozmezí teplot 0 až 100 °C (stupeň A), a získaný keton-oxazolidid obecného vzorce IV



ve kterém PG má shora uvedený význam, se redukuje asymetrickými činidly v inertním organickém rozpouštědle v rozmezí teplot -30 až +40 °C (stupeň B).

Zjistili jsme, že *O*-chráněné (4*S*)-3-{(2*R*)-5-(4-fluorfenyl)-2-[(*S*)-[(4-fluorfenyl)amino](4-hydroxyfenyl)methyl]-5-oxopentanoyl}-4-fenyl-1,3-oxazolidin-2-ony (dále keton-oxazolididy) obecného vzorce IV a *O*-chráněné (4*S*)-3-{(2*R*,5*S*)-5-(4-fluorfenyl)-2-[(*S*)-[(4-fluorfenyl)amino](4-hydroxyfenyl)methyl]-5-hydroxypentanoyl}-4-fenyl-1,3-

oxazolidin-2-ony (dále (*S*)-alkohol-oxazolididy) obecného vzorce II, v nichž PG má shora uvedený význam, jsou nové a představují důležité intermediáty v průmyslově dobře realizovatelné výrobě ezetimibu vzorce I. Přitom se ukázaly jako výhodné sloučeniny obecných vzorců II a IV, v nichž PG značí skupinu trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl, a z nich zvláště výhodná skupina benzyloxykarbonylová, *tert*-butyldimethylsilylová a benzylová.

Dále jsme zjistili, že redukce ketonů obecného vzorce IV na (*S*)-alkoholy obecného vzorce II pomocí CBS boranové metody je nejen vysoce diastereoselektivní, ale i vysoce chemoselektivní. Vysoká chemoselektivita je umožněna tím, že v molekulách obecného vzorce II a IV není přítomno citlivé azetidionové seskupení. To přispívá k výhodnosti postupu výroby ezetimibu vzorce I z chráněných keton-oxazolididů obecného vzorce III přes keton-oxazolididy obecného vzorce IV a (3*S*)-alkohol-oxazolididy obecného vzorce II.

Stupeň A. Ketal obecného vzorce III, ve kterém PG i R značí totéž co nahoře, se hydrolyzuje působením kyselých činidel, jako jsou organické kyseliny, např. kyselina *p*-toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina octová, nebo anorganické kyseliny, např. kyselina chlorovodíková, ve směsi vody a s vodou mísitelného rozpouštědla, jako je tetrahydrofuran, aceton, methylethylketon nebo isobutylmethylketon, nebo alkohol, např. methanol nebo ethanol, v rozmezí teplot 20 až 100 °C, výhodně při 50 °C až teplota varu směsi.

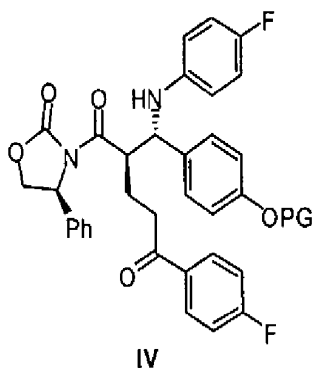
Stupeň B. Ketony obecného vzorce IV, ve kterém PG i R značí totéž co nahoře, se redukuje asymetrickými činidly v inertním organickém rozpouštědle v rozmezí teplot -30 až +40 °C. Jako asymetrické činidlo se používá boranu v přítomnosti chirálního ligandu, nebo zdroje vodíku v přítomnosti chirálního katalyzátoru.

Při použití boranu v přítomnosti chirálního ligandu se jako zdroj boranu může použít komplex boranu např. s dimethylsulfidem, tetrahydrofuranem, dimethylanilinem nebo diethylanilinem, a jako chirální ligand se použije 2-substituovaný (*R*)-CBS-oxazaborolidin, jako například (*R*)-2-methyl-CBS-oxazaborolidin nebo (*R*)-2-(*o*-tolyl)-CBS-oxazaborolidin v množství 1 až 100 mol%, s výhodou 5 až 25 mol%. Redukce se provádí v přítomnosti katalytického množství protických nebo Lewisovských kyselin, jako je kyselina methansulfonová, *p*-toluensulfonová, trifluoroctová, bortrifluorid etherát nebo β -chlordiisopinokamfenyloboran.

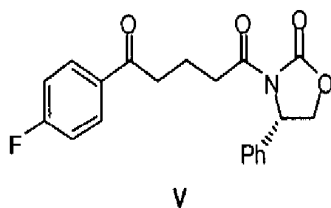
Vhodnými inertními organickými rozpouštědly jsou např. tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, *tert*-butylmethylether, toluen nebo dichlormethan, nebo jejich směsi. Přitom se redukce s výhodou provádí při -25 až -15 °C, nebo při 20 až +30 °C.

Při použití asymetrického činidla sestávajícího ze zdroje vodíku v přítomnosti chirálního katalyzátoru se jedná o asymetrickou homogenní redukci. Jako zdroj vodíku se použije buď přímo vodíku, nebo jeho zdroje, jako je kyselina mravenčí, její soli, např. triethylamonium-formiát, nebo isopropylalkohol. Jako chirální katalysátor se používá komplexu přechodového kovu, např. železa, rhodia a ruthenia a jejich kombinace, v přítomnosti chirálního ligandu, nebo komplexu shora uvedených přechodových kovů s chirálním ligandem zabudovaným v molekule, výhodně např. (*R*)-4-isopropyl-2-[(*R*)-2-(difenylfosfino)ferrocen-1yl]oxazolin trifenylfosfino ruthenium(II) chloridu. Je výhodné připravovat chirální katalyzátory *in situ*.

Tento vynález rovněž zahrnuje nový způsob výroby *O*-chráněných (4*S*)-3-[(2*R*)-5-(4-fluorfenyl)-2-[(*S*)-[(4-fluorfenyl)amino](4-hydroxyfenyl)methyl]-5-oxopentanoyl]-4-fenyl-1,3-oxazolidin-2-ony (dále keton-oxazolididy) obecného vzorce IV



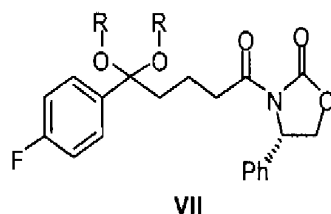
ve kterém PG značí vodík nebo hydroxyl chránící skupinu, jako je např. trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl, vycházející z (*S*)-3-[5-(4-fluorfenyl)-1,5-oxopentyl]-4-fenyloxazolidin-2-onu vzorce V



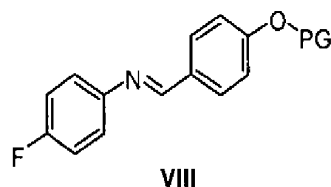
který se ketalizuje reakcí s jednosytným alkoholem obecného vzorce VI



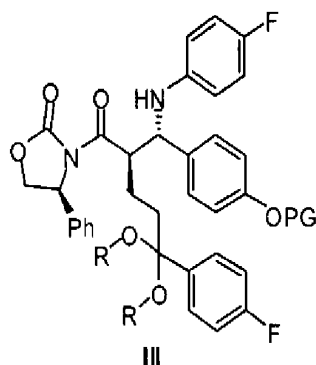
ve kterém R značí alkyl s 1-4 atomy uhlíku, lineární nebo větvený, jako je methyl, ethyl, isopropyl nebo butyl,
v přítomnosti urychlovače v rozmezí teplot 10 až 100 °C (stupeň 1),
získaný ketal-oxazolidid obecného vzorce VII



ve kterém R značí totéž co nahoře,
se nechá reagovat s chráněným iminem obecného vzorce VIII



ve kterém PG značí totéž co nahoře,
v přítomnosti Lewisovské kyseliny a silné organické báze v inertním organickém rozpouštědle
v rozmezí teplot -40 až 0 °C (stupeň 2),
a získaný ketal-oxazolidid obecného vzorce III



ve kterém R i PG má shora uvedený význam,
se odchrání působením kyselých činidel ve směsi vody a s vodou mísitelného rozpouštědla
v rozmezí teplot 0 až 100 °C (stupeň 3).

Zjistili jsme, že keton-oxazolididy obecného vzorce IV, ve kterém PG značí vodík nebo hydroxyl chránící skupinu, jako je např. trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl,

benzyloxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl, je možno výhodně vyrábět postupem, který využívá chránění karbonylu ve sloučenině vzorce V ve formě dialkylacetalů obecného vzorce VII. Velká výhoda postupu spočívá v tom, že se reakcí s iminy obecného vzorce VIII z nich připravené acetal-oxazolididy obecného vzorce III velmi snadno kyselé odchraňují za vzniku žádaných ketonů obecného vzorce IV.

Tento postup výroby keton-oxazolididů obecného vzorce IV sestává ze tří stupňů, které jsou dále detailně popsány.

Stupeň 1. (S)-3-[5-(4-fluorfenyl)-1,5-oxopentyl]-4-fenyloxazolidin-2-on vzorce V se ketalizuje reakcí s alkoholy R-OH obecného vzorce VI, ve kterém R značí alkyl s 1-4 atomy uhlíku, lineární nebo větvený, jako je methyl, ethyl, isopropyl nebo butyl, v přítomnosti urychlovače v rozmezí teplot 10 až 100 °C, s výhodou při 50 °C až teplota varu směsi. Jako urychlovač se používá silná minerální nebo organická kyselina, jako např. kyselina sírová nebo p-toluensulfonová v přítomnosti činidla odnímajícího vodu, jako např. molekulárního síta, výhodně trialkyl-ortoformiátu, jako např. trimethyl-ortoformiátu nebo triethyl-ortoformiátu. Výhodně je možno postupovat tak, že se u výševroucích alkoholů R-OH použije trimethyl-ortoformiátu, a vznikající methanol se odděluje rektifikací.

Stupeň 2. (S)-Ketal-oxazolididy obecného vzorce VII, ve kterém R má shora uvedený význam, se podrobí reakci s chráněnými iminy obecného vzorce VIII, v němž PG je vodík nebo hydroxyl chránící skupina, jako je např. trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl, v přítomnosti Lewisovské kyseliny, např. chloridu titaničitého nebo alkoxidu trichloridu titaničitého, v množství 1 až 2 ekvivalenty, přednostně 1,1 až 1,4 ekvivalentů. Adice se provádí za přítomnosti silné organické báze, přednostně diisopropylethylaminu, v množství 2 až 5 ekvivalentů, v inertním organickém rozpouštědle jako jsou dichlormethan, dichlorethan, toluen, *tert*-butylmethylether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, v rozmezí teplot -40 až 0 °C, přednostně při -35 až -15 °C.

Postup je možno výhodně provádět one-pot způsobem tak, že se nejprve připraví in situ chráněný imin obecného vzorce VIII reakcí iminu VIII (PG = H) s chránícími činidly PG-X, v nichž má PG shora uvedený význam a X je odstupující skupina, jako např. chlor, a potom se na něj aduje acetal-oxazolidid vzorce VII způsobem uvedeným výše.

Stupeň 3. Ketal obecného vzorce III, ve kterém PG i R značí totéž co nahoře, se hydrolyzuje působením kyselých činidel, jako jsou organické kyseliny, např. kyselina *p*-toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina octová, nebo anorganické kyseliny, např. kyselina chlorovodíková, ve směsi vody a s vodou mísitelného rozpouštědla, jako je tetrahydrofuran, aceton, methylethylketon nebo isobutylmethylketon, nebo alkohol, např. methanol nebo ethanol, v rozmezí teplot 10 až 100 °C, výhodně při 20 °C až teplota varu směsi.

Následující příklady provedení ilustrují, avšak nikterak neomezují, obecnost způsobu výroby podle vynálezu.

Příklad 1

Příprava (*S*)-3-[5,5-dimethoxy-5-(4-fluorfenyl)-1-oxopentyl]-4-fenyloxazolidin-2-onu

K suspenzi 15,0 g (42,15 mmol) (*S*)-3-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-oxobutyl]-4-fenyloxazolidin-2-onu v methanolu (300 ml) se přidá trimethyl-ortoformiát (22,2 g, 0,21 mol, 5 ekviv) a kyselina *p*-toluensulfonová (0,25 g). Směs se míchá 18 h za laboratorní teploty a získaný roztok se potom zahřívá k varu 5 h. Po ochlazení se přidá toluen (400 ml) a 9% roztok NaHCO₃ (170 ml). Oddělená vodná fáze se extrahuje toluenem (100 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (150 ml) a po vysušení se odpaří.

Výtěžek: 17,5 g sklovité látky. HPLC: čistota 95,5 %.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.19 (m, 7H), 6.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.33 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 2H).

Příprava sloučeniny obecného vzorce IV (PG = Cbz)

K suspenzi *N*-(4-hydroxybenzyliden)-4-fluoranilinu (3,73 g; 17,35 mmol) v dichlormethanu (46 ml) se za míchání a chlazení na 5 °C přidá diisopropylethylamin (9,5 ml, 55,5 mmol) a potom během 5 min 50% toluenový roztok benzyl-chlorformiátu (6,5 ml, 19,08 mmol; 1,1 ekviv.). Získaný roztok se ponechá ohřát během 1 h na 10 °C, přičemž průběh reakce se sleduje TLC. Potom se roztok ochladí na -30 °C, a za míchání se přidá roztok (*S*)-3-[5,5-dimethoxy-5-(4-fluorfenyl)-1-oxopentyl]-4-fenyloxazolidin-2-onu (5,58 g, odpovídá 13,44 mmol) v dichlormethanu (25 ml) během 5 min. Směs se dále chladí na -33 °C, a po 45

min míchání se začne přidávat, během 30 min, roztok $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{-Pr})$, který se předem připraví smícháním TiCl_4 (1M roztok v CH_2Cl_2 ; 13,0 ml, 13,0 mmol) a $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1,32 ml, 4,4 mmol) v CH_2Cl_2 (21 ml) při 10 °C a následným mícháním 45 min. Získaný temný roztok se míchá 3 h při téže teplotě, a potom se během 5 min přidá kyselina octová (3,6 ml), a dále se míchá 5 min při -33 °C. K reakční směsi se potom přidá 0,46 M roztok natrium dihydrogen citrátu (90 ml). Reakční směs se intenzívně míchá 30 min, organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje CH_2Cl_2 (40 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (40 ml), vysuší se (Na_2SO_4) a odpaří se na rotační vakuové odparce. K odparku (13,3 g) se přidá methanol (70 ml) a suspenze se zahřívá k varu 1 h a potom udržuje za laboratorní teploty 2 h. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje se MeOH (2x 20 ml) a vysuší se při 45 °C. T.t. 178-179 °C.

Výtěžek: 5,55 g (58,6 %) sloučeniny vzorce IV (PG = Cbz). HPLC: diastereoisomerní čistota 98,7 %.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (m, 2H), 7.50-7.34 (m, 6H), 7.27-6.99 (m, 10H), 6.74 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.37 dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 2H), 5.42 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.03 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.59 (dt, $J = 8.5$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.18 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.88 (dt, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).

Příprava sloučeniny vzorce II (PG = Cbz)

Do roztoku ketonu obecného vzorce IV (PG = Cbz) (6,00 g, 8,51 mmol) v suchém THF (200 ml) se při laboratorní teplotě přidá 1 M roztok (*R*)-Me-CBS katalyzátoru (2,12 ml, 2,12 mmol, 25 mol %) pod argonem. Reakční směs se míchá 10 min a potom se během 1 h přikape 1 M roztok $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ v CH_2Cl_2 (11,9 ml, 11,9 mmol, 1,4 ekviv.). Po dalších 40 min míchání se reakce po kontrole na TLC ukončí pomalým přidavkem methanolu (20 ml) za chlazení na 10 °C. Potom se přidá 1 M vodná HCl (50 ml) a dichlormethan (100 ml) a po 10 min míchání se organický podíl oddělí, promyje se vodou (50 ml) a vysuší se síranem sodným. Filtrace a odpaření rozpouštědel poskytne surový produkt jako pevnou pěnu, která se rozvaří s methanolem (120 ml) a potom se nechá krystalovat přes noc. Vyloučené krystaly se odsají, promyjí se methanolem (15 ml) a vysuší se.

Výtěžek: 5,62 g, tj. 93,4 %, alkoholu obecného vzorce II (R = Cbz). T. t. 165-167 °C, HPLC: diastereoisomerní čistota 98,6 %.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.47-7.35 (m, 5H), 7.27-7.03 (m, 11H), 6.99 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.73 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.34 (m, 2H), 5.39 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.26 (s,

2H), 4.97 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.60-4.49 (m, 2H), 4.37 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H), 1.86 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 1.85-1.41 (m, 4H).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3SOCD_3): δ 7.50-7.36 (m, 7H), 7.30 (m, 2H), 7.25-7.07 (m, 7H), 7.06 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.79 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.55 (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 2H), 6.10 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.75 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.53-4.27 (m, 3H), 4.08 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.29 (m, 2H).

Příklad 2

Příprava sloučeniny obecného vzorce IV (PG = Bn)

Suspenze ketalu obecného vzorce III ($R + R = \text{CH}_2\text{CH}_2$, PG = Bn) (8,5 g, 12,06 mmol) a kyseliny *p*-toluensulfonové (0,5 g) ve směsi acetonu (320 ml) a vody (35 ml) se za míchání zahřeje k varu. Po dokončení reakce při této teplotě (TLC, 4 h) se reakční směs zahustí na cca $\frac{1}{2}$ objemu a ponechá se krystalovat při lab. teplotě. Krystaly se odsají, promyjí se studeným acetonem (15 ml), a vysuší se při 50 °C. T.t. 176,5-178 °C.

Výtěžek: 7,59 g, tj. 95,3 %, ketonu obecného vzorce IV (PG = Bn). HPLC: diastereoisomerní čistota 98,8 %.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (m, 2H), 7.49-7.25 (m, 6H), 7.21-6.99 (m, 8H), 6.85 (d se str., $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.74 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.39 dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 2H), 5.45 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.65 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.55 (dt, $J = 8.8$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.18 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).

Příklad 3

Příprava sloučeniny vzorce II (PG = Bn)

2,00 g (3,03 mmol) sloučeniny obecného vzorce IV (PG = Bn) se rozpustí pod inertem v 100 ml suchého THF. K tomuto roztoku se za laboratorní teploty a míchání přidá 1 M roztok (*R*)-2-methyl-CBS-oxazaborolidinu v toluenu (0,75 ml, 0,25 ekvív.). Směs se míchá 10 min a potom se při teplotě místnosti přikape 1M roztok $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ v dichlormethanu (4.24 ml) během 1 h.. Po ukončení přidávání se reakční směs míchá ještě 30 minut (TLC), potom se opatrně rozloží methanolem (7 ml) a po 30 min míchání se naředí 1M roztokem HCl (25 ml). Směs se extrahuje dichlormethanem (100 ml), a spojené organické podíly se promyjí vodou (40 ml) a vysuší se bezvodým síranem sodným. Organická rozpouštědla se odpaří na rotační

vakuové odparce a surový produkt se vyvaří s methanolem (80 ml) a potom se nechá krystalovat 3 h za labor. teploty. Vyloučené krystaly se odsají, promyjí se methanolem (10 ml) a vysuší se při 50 °C.

Výtěžek: 1,57 g (78,5 %) alkoholu obecného vzorce II (PG = Bn), t.t. 172,5-174 °C.

HPLC: diastereoisomerní čistota 98,7 %.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.28 (m, 5H), 7.22-7.01 (m, 9H), 6.96 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.71 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.35 (m, 2H), 5.39 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.84 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.58-4.45 (m, 2H), 4.30 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.81-1.54 (m, 3H), 1.43 (m, 1H).

Příklad 4

Příprava sloučeniny vzorce IV (PG = Cbz)

Suspenze ketalu obecného vzorce III (R + R = CH₂CH₂CH₂, PG = Cbz) (3,83 g, 5,02 mmol) a kyseliny p-toluensulfonové (0,21 g) ve směsi acetonu (120 ml) a vody (22 ml) se za míchání zahřeje k varu a udržuje se při této teplotě 3 h (TLC). Reakční směs se zahustí na rotační vakuové odparce na cca ½ objemu a ponechá se krystalovat při lab. teplotě. Krystaly se odsají, promyjí se studeným acetonem (5 ml), a vysuší se při 40 °C. T.t. 178,5-179,5 °C.

Výtěžek: 3,44 g, tj. 97,2 %, ketonu obecného vzorce IV (R = Cbz). HPLC: čistota 98,2%.

Příklad 5

K suspenzi *N*-(4-hydroxybenzyliden)-4-fluoranilinu (4,30 g; 20,0 mmol) a tritylchloridu (5,91 g, 21,2 mmol; 1,06 ekviv.) v dichlormethanu (65 ml) se za míchání a chlazení na 10 °C přidá během 5 min diisopropylethylamin (10,1 ml, 59,0 mmol). Získaný roztok se ponechá ohřát na laboratorní teplotu, přičemž průběh reakce se sleduje TLC. Po ukončení reakce se roztok ochladí na -5 °C, a za míchání se přidá roztok (*S*)-3-[4-[2-(4-fluorfenyl)-[1.3]dioxan-2-yl]-1-oxobutyl]-4-fenyloxazolidin-2-onu (6,62 g, 16,0 mmol) v dichlormethanu (15 ml) během 5 min. Potom se směs ochladí na -32 °C, a po 10 min míchání se začne přidávat, během 20 min, roztok TiCl₃(*Oi*-Pr), který se předem připraví smícháním TiCl₄ (1M roztok v CH₂Cl₂; 15,5 ml, 15,5 mmol) a Ti(*Oi*-Pr)₄ (1,54 g, 5,17 mmol) v CH₂Cl₂ (25 ml) při 10 °C a následným mícháním 30 min. Získaný temný roztok se míchá 2,5 h při téže teplotě, a potom se během 5 min přidá kyselina octová (4,5 ml), a dále se míchá

10 min při $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. K reakční směsi se potom přidá 0,46 M roztok natrium dihydrogen citrátu (120 ml; nebo se naopak reakční směs nalije na tento pufr) a methylenchlorid (50 ml). Reakční směs se intenzivně míchá 20 min, organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje CH_2Cl_2 (50 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (50 ml), solankou (40 ml) a odpaří se na rotační vakuové odparce. K odparku se přidá methanol (200 ml) a 10% vodná kyselina chlorovodíková (4.5 ml), a směs se míchá při teplotě $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ přes noc. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje EtOH (2x10 ml) a vysuší se. Získaný produkt se překrystaluje z ethyl-acetátu (120 ml), krystaly se odsají, promyjí se ethyl-acetátem a vysuší se při $45\text{ }^{\circ}\text{C}$. T.t. $210\text{--}213\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Výtěžek: 4,69 g (51,4 %) sloučeniny vzorce IV (PG = H). HPLC: diastereoisomerní čistota 98,6 %.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3SOCD_3): δ 7.95 (dd, $J = 8.6\text{ Hz}$, $J = 5.7\text{ Hz}$, 2H), 7.38-7.26 (m, 4H), 7.25-7.05 (m, 5H), 6.80 (t, $J = 8.9\text{ Hz}$, 2H), 6.68 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 6.56 (m, 2H), 6.00 (d, $J = 9.4\text{ Hz}$, 1H), 5.55 (dd, $J = 8.6\text{ Hz}$, $J = 4.5\text{ Hz}$, 1H), 4.76 (t, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 4.50-4.30 (m, 2H), 4.10 (dd, $J = 8.7\text{ Hz}$, $J = 4.5\text{ Hz}$, 1H), 2.93 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.69 (m, 2H).

Příklad 6

Příprava sloučeniny obecného vzorce II (PG = H)

Do roztoku ketonu obecného vzorce IV (PG = H) (1,00 g, 1,59 mmol) v THF (35 ml) se přidá 1 M toluenový roztok (*R*)-2-methyl-CBS-oxazaborolidinu (0,8 ml, 0,8 mmol; 50 mol%). Po 15 min míchání při lab. teplotě se během 1 h přikape 1 M roztok $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ v CH_2Cl_2 (3,2 ml, 2 molekviv.), a roztok se míchá při laboratorní teplotě dalších 30 min, přičemž průběh redukce se sleduje TLC. Reakce se ukončí přidáním MeOH (5 ml) při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a mícháním při téže teplotě 15 min. Potom se přidá 1 M HCl (5 ml) a voda (20 ml), a směs se dále míchá 10 min při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (40 a 15 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (15 ml) a odpaří se na rotační vakuové odparce. Krystalický odparek se překrystaluje z ethanolu (10 ml). Po stání 1 h při lab. teplotě a 1 h při $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ se vyloučené krystaly odsají, promyjí ethanolom a vysuší; t.t. $195\text{--}197\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Výtěžek: 0,75 g (75 %) sloučeniny vzorce II (PG = H). HPLC: diastereoisomerní čistota 98,3 %.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3SOCD_3): δ 9.29 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.25-7.00 (m, 9H), 6.78 (t, $J = 8.9\text{ Hz}$, 2H), 6.66 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 6.53 (dd, $J = 8.9\text{ Hz}$, $J = 4.5\text{ Hz}$,

2H), 5.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.74 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.40-4.21 (m, 3H), 4.08 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H), 1.54-1.27 (m, 4H).

Příklad 7

Příprava sloučeniny obecného vzorce II (PG = Cbz)

K suspenzi alkoholu obecného vzorce II (PG = H) (1,50 g; 2,62 mmol) v dichlormethanu (30 ml) se za míchání a chlazení na 5 °C přidá triethylamin (0,29 g, 2,88 mmol) a DMAP (12 mg). Potom se během 10 min přikape 50% toluenový roztok benzyl-chlorformiátu (1,00 ml, 2,9 mmol; 1,1 ekviv.). Získaný roztok se ponechá ohřát během 1 h na 10 °C, přičemž průběh reakce se sleduje TLC. Po celkem 2 h se k reakční směsi přidá voda (25 ml) a oddělená organická fáze se promyje 1 N vodnou HCl (10 ml), 9% vodným NaHCO₃ (15 ml) a opět vodou (15 ml) a vysuší se (Na₂SO₄). Krystalický odparek se vyvaří s methanolem (12 ml) a ponechá stát 1 h při laboratorní teplotě. Krystaly se odsají, promyjí methanolem a vysuší se.

Výtěžek: 1,69 g sloučeniny vzorce II (PG = Cbz), tj. 91,1%. HPLC: čistota 98,3 %.

Příklad 8

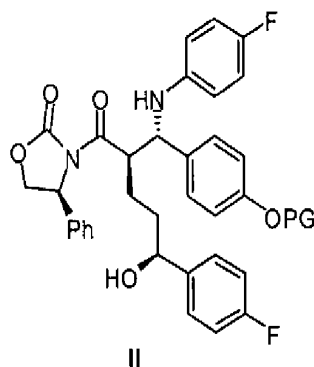
Příprava sloučeniny obecného vzorce IV (PG = Cbz)

K suspenzi ketonu obecného vzorce IV (PG = H) (5,97 g; 9,5 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se za míchání přidá triethylamin (1,15 g, 11,39 mmol) a DMAP (15 mg). Potom se za chlazení na 5 °C během 10 min přikape 50% toluenový roztok benzyl-chlorformiátu (3,88 g, 11,39 mmol; 1,2 ekviv.). Získaný roztok se ponechá ohřát během 1 h na 15 °C, přičemž průběh reakce se sleduje TLC. Po celkem 2 h se reakční směs promyje 1 N vodnou HCl (30 ml), 9% vodným NaHCO₃ (2x 30 ml) a opět vodou (40 ml) a vysuší se (Na₂SO₄). Krystalický odparek se vyvaří 30 min s methanolem (100 ml) a ponechá stát 1 h při laboratorní teplotě. Krystaly se odsají, promyjí methanolem a vysuší se. T.t. 178,5-179 °C.

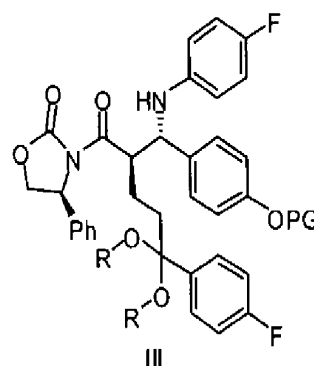
Výtěžek: 6,45 g (96,4%) sloučeniny obecného vzorce II (PG = Cbz). HPLC: čistota 98,6 %.

PATENTOVÉ NÁROKY

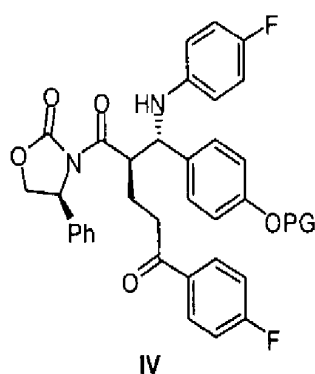
1. Způsob výroby *O*-chráněných (4*S*)-3-[(2*R*,5*S*)-5-(4-fluorfenyl)-2-[(*S*)-[(4-fluorfenyl)amino](4-hydroxyfenyl)methyl]-5-hydroxypentanoyl]-4-fenyl-1,3-oxazolidin-2-onů obecného vzorce II



ve kterém PG značí vodík nebo hydroxyl chránící skupinu, jako je např. trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl, vyznačující se tím, že se ketal-oxazolididy obecného vzorce III



ve kterém PG značí totéž co nahoře a R značí alkyl s 1-4 atomy uhlíku, lineární nebo větvený, jako je methyl, ethyl, isopropyl nebo butyl, nebo R+R dohromady značí dvojvazný alkyl, případně substituovaný 1 nebo 2 alkylovými skupinami, např. 1,2-ethylen, 1,2-propylen, 1,2-butylen, 1,3-propylen nebo 2,2-dimethyl-1,3-propylen, odchrání působením kyselých činidel ve směsi vody a s vodou mísitelného rozpouštědla v rozmezí teplot 0 až 100 °C, a získaný ketal-oxazolidid obecného vzorce IV



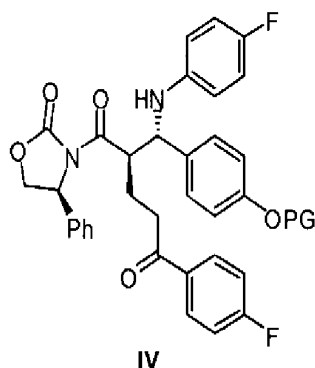
ve kterém PG má shora uvedený význam,

se redukuje asymetrickými činidly v inertním organickém rozpouštědle v rozmezí teplot -30 až +40 °C (stupeň B).

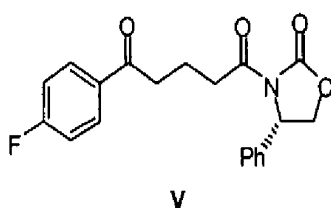
2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se jako kyselé činidlo při odchránění použije organická kyselina, např. kyselina p-toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina octová, nebo anorganická kyselina, např. kyselina chlorovodíková nebo sírová.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se odchránění provádí ve směsi vody a s vodou mísitelného rozpouštědla, jako je tetrahydrofuran, aceton, methylethylketon nebo isobutylmethylketon, nebo alkohol, např. methanol nebo ethanol, v rozmezí teplot 20 až 100 °C, výhodně při 50 °C až teplota varu směsi.
4. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se jako asymetrické činidlo při redukci použije boran v přítomnosti chirálního ligandu.
5. Způsob podle nároku 1 nebo 4, vyznačující se tím, že se jako zdroj boranu použije komplex boranu např. s dimethylsulfidem, tetrahydrofuranem, dimethylanilinem nebo diethylanilinem.
6. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1, 4 a 5, vyznačující se tím, že se jako chirální ligand použije 2-substituovaný (*R*)-CBS-oxazaborolidin, jako například (*R*)-2-methyl-CBS-oxazaborolidin nebo (*R*)-2-(*o*-tolyl)-CBS-oxazaborolidin, v množství 1 až 100 mol%, s výhodou 5 až 20 mol%.

7. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1, 4, 5 a 6, vyznačující se tím, že se redukce provádí v přítomnosti katalytického množství protických nebo Lewisových kyselin, jako je kyselina methansulfonová, *p*-toluensulfonová, trifluoroctová nebo bortrifluorid etherát.
8. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1, 4, 5, 6 a 7, vyznačující se tím, že se jako inertní organické rozpouštědlo použije např. tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, *tert*-butylmethylether, toluen nebo dichlormethan, nebo jejich směs.
9. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1, 4 až 8, vyznačující se tím, že se redukce provádí při -25 až -15 °C, nebo při 20 až +30 °C.
10. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se jako asymetrické činidlo při redukci použije vodíku v přítomnosti chirálního katalyzátoru.
11. Způsob podle nároku 1 nebo 10, vyznačující se tím, že se jako zdroje vodíku použije plynného vodíku, kyseliny mravenčí, nebo jejich solí s aminy, nebo isopropylalkoholu.
12. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1, 10 a 11, vyznačující se tím, že se jako chirálního katalyzátoru používá komplexu přechodového kovu, jako např. železa, rhodia nebo ruthenia, nebo jejich kombinace, v přítomnosti chirálního ligandu.
13. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1, 10, 11 a 12, vyznačující se tím, že se jako chirálního katalyzátoru používá komplexu přechodového kovu, jako např. železa, rhodia nebo ruthenia, nebo jejich kombinace, s chirálním ligandem zabudovaným v molekule.
14. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1, 10, 11, 12 a 13, vyznačující se tím, že se chirální katalyzátor generuje *in situ*.
15. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1, 10, 11, 12 a 13, vyznačující se tím, že se jako chirální katalyzátor použije (*R*)-4-isopropyl-2-[(*R*)-2-(difenylfosfino)ferrocen-1-yl]oxazolin trifenylfosfino ruthenium(II) chlorid.

16. Způsob výroby *O*-chráněných (4*S*)-3-[(2*R*)-5-(4-fluorfenyl)-2-[(*S*)-[(4-fluorfenyl)amino](4-hydroxyfenyl)methyl]-5-oxopentanoyl]-4-fenyl-1,3-oxazolidin-2-onů obecného vzorce IV



ve kterém PG značí vodík nebo hydroxyl chránící skupinu, jako je např. trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl, vyznačující se tím, že se vychází z (*S*)-3-[5-(4-fluorfenyl)-1,5-oxopentyl]-4-fenyloxazolidin-2-



onu vzorce V,

který se ketalizuje reakcí s jednosytným alkoholem obecného vzorce VI

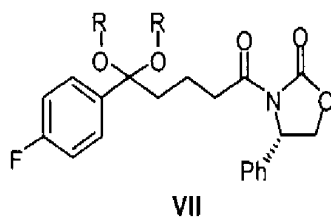


VI

ve kterém R značí alkyl s 1-4 atomy uhlíku, lineární nebo větvený, jako je methyl, ethyl, isopropyl nebo butyl,

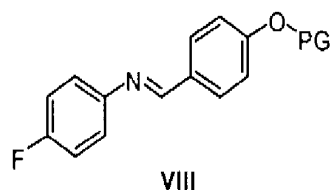
v přítomnosti urychlovače v rozmezí teplot 10 až 100 °C (stupeň 1),

získaný ketal-oxazolidid obecného vzorce VII



ve kterém R značí totéž co nahoře,

se nechá reagovat s chráněným iminem obecného vzorce VIII

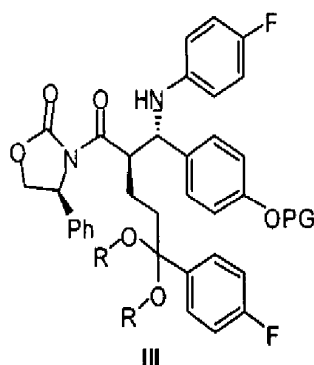


ve kterém PG značí totéž co nahoře,

v přítomnosti Lewisovské kyseliny a silné organické báze v inertním organickém rozpouštědle

v rozmezí teplot -40 až 0 °C (stupeň 2),

a získaný ketal-oxazolidid obecného vzorce III



ve kterém R i PG má shora uvedený význam,

se ochrání působením kyselých činidel ve směsi vody a s vodou mísitelného rozpouštědla

v rozmezí teplot 10 až 100 °C (stupeň 3).

17. Způsob podle nároku 16, vyznačující se tím, že se ve stupni 1 jako urychlovač používá silná minerální nebo organická kyselina, jako např. kyselina sírová nebo *p*-toluensulfonová v přítomnosti činidla odnímajícího vodu, jako např. molekulárního síta, výhodně trialkyl-ortoformiátu, jako např. trimethyl-ortoformiátu, nebo triethyl-ortoformiátu.

18. Způsob podle nároku 16 nebo 17, vyznačující se tím, že se ve stupni 1 reakce provádí výhodně při teplotě 50 C až teplotě varu směsi.

19. Způsob podle nároku 13, vyznačující se tím, že se ve stupni 2 jako Lewisovské kyseliny použije přednostně chloridu titaničitého nebo trichloridu alkoxyd titaničitého, jako je trichlorid *i*-propoxid titaničitý nebo trichlorid *n*-butoxid titaničitý, v množství 1 až 2

ekvivalentů, a silné organické báze jako je diisopropylethylamin, v množství 2 až 5 ekvivalentů.

20. Způsob podle nároku 16 nebo 19, vyznačující se tím, že se ve stupni 2 Lewisovská kyselina použije v množství 1,1 až 1,4 ekvivalentů a diisopropylethylamin v množství 2,1 až 4 ekvivalentů.

21. Způsob podle kteréhokoli z nároků 16, 19 a 20, vyznačující se tím, že se ve stupni 2 použije jako inertního organického rozpouštědla dichlormethanu, dichlorethanu, toluenu, nebo terc.-butylmethyletheru, nebo jejich směsí, v rozmezí teplot -40 až +0 °C, výhodně při -35 až -15 °C.

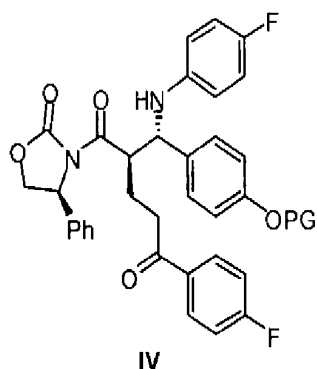
22. Způsob podle kteréhokoli z nároků 16, 19, 20 a 21, vyznačující se tím, že se ve stupni 2 připravuje imin obecného vzorce VII *in situ* reakcí *N*-(4-hydroxybenzyliden)-4-fluoranilinu (VII, PG = H) s chránícími činidly PG-X.

23. Způsob podle nároku 16, vyznačující se tím, že se ve stupni 3 jako kyselé činidlo použije organická kyselina, např. kyselina *p*-toluensulfonová, kyselina methansulfonová, nebo kyselina octová, nebo anorganická kyselina, např. kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová.

24. Způsob podle nároku 16 nebo 23, vyznačující se tím, že se ve stupni 3 odchránění provádí ve směsi vody a s vodou mísitelného rozpouštědla, jako je tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, aceton nebo isobutylmethylketon, nebo nižší alkohol, jako methanol, ethanol nebo 2-propanol, nebo jejich směsi, výhodně při 20 °C až teplotě varu směsi.

25. Způsob podle kteréhokoli z nároků 16, 23 a 24, vyznačující se tím, že se ve stupni 3 odchránění provádí pomocí katalytické kyseliny *p*-toluensulfonové ve vodném acetonu, kyseliny chlorovodíkové v methanolu nebo ethanolu, nebo kyseliny octové ve vodném tetrahydrofuranu.

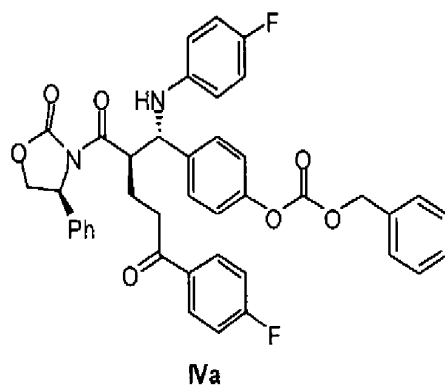
26. Keton-oxazolididy obecného vzorce IV



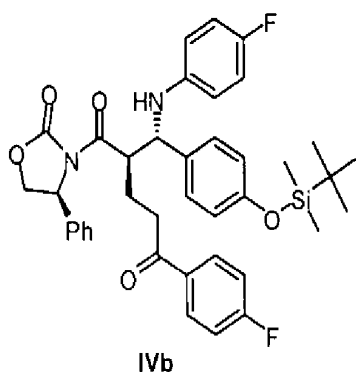
v němž PG značí vodík nebo hydroxyl chránící skupinu, jako je např. trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl.

27. Použití keton-oxazolididů obecného vzorce IV, v němž PG značí vodík nebo hydroxyl chránící skupinu, jako je např. trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl, v syntéze ezetimibu.

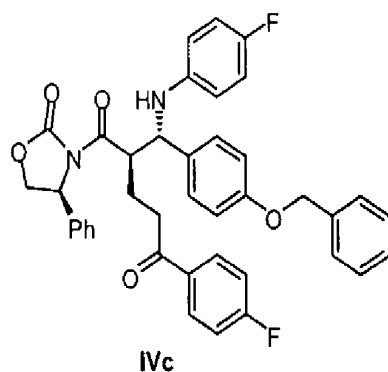
28. Keton-oxazolidid vzorce IVa



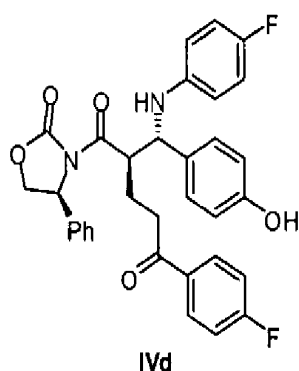
29. Keton-oxazolidid vzorce IVb



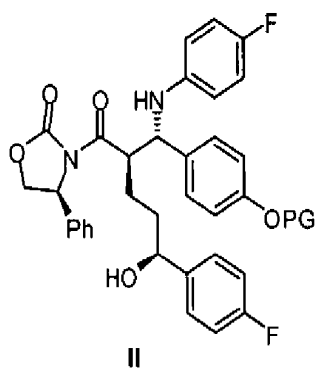
30. Keton-oxazolidid vzorce IVc



31. Keton-oxazolidid vzorce IVd



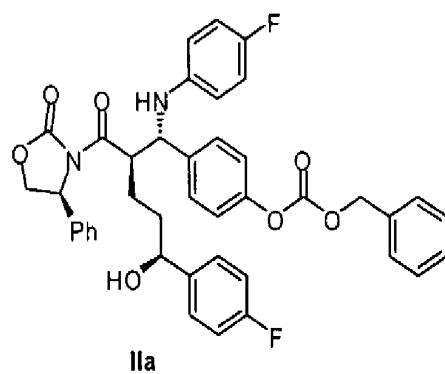
32. (S)-Alkohol-oxazolididy obecného vzorce II



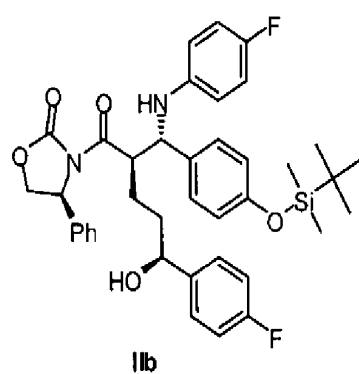
v němž PG značí vodík nebo hydroxyl chránící skupinu, jako je např. trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl.

33. Použití (S)-alkohol-oxazolididů obecného vzorce II, v němž PG značí vodík nebo hydroxyl chránící skupinu, jako je např. trimethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, benzyloxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, benzyl, benzhydryl nebo trityl, v syntéze ezetimibu.

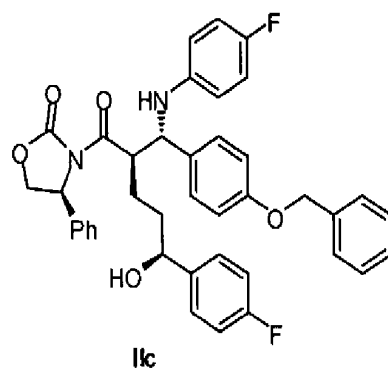
34. Alkohol-oxazolidid vzorce IIa



35. Alkohol-oxazolidid vzorce IIb



36. Alkohol-oxazolidid vzorce IIc



37. Alkohol-oxazolidid vzorce IId

