

F 0200301

52790 A2

ELJÁRÁS (E) -{ 6-[2-[4-(4-FLUOR-FENIL)-6-IZOPROPIL-2-(METIL-/METILSZULFONIL/-AMINO)-PIRIMIDIN-5-IL] -VINIL] - (4R, 6S)-2,2-DIMETIL[1,3] DIOXAN-4-IL] -ECETSAV-TERC-BUTIL-ÉSZTER ELŐÁLLÍTÁSÁRA

~~ASTRAZENECA AB, Södertälje, Svédország,~~

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~SHIONOGI & CO. LTD., Osaka, Japán~~

~~A bejelentés napja: 2000. 02. 15.~~

~~Elsőbbsége: 1999. 02. 17. (9903472.0; GB)~~

~~A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB00/00481~~

~~A nemzetközi közzététel száma: WO 00/49014~~

K i v o n a t

A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű (E) -{ 6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-2-(metil-/metilszulfonil/-amino)-pirimidin-5-il] -vinil] - (4R, 6S)-2,2-dimetil[1,3] dioxan-4-il] -ecetsav-terc-butil-észter előállítására oly módon, hogy a (III) képletű difenil-[4(4-fluor-fenil)-6-izopropil-2-(metil-/metilszulfonil/-amino)-pirimidin-5-il-metil] -foszfin-oxidot erős bázis jelenlétében (II) képletű 2-[(4R, 6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il] -ecetsav-terc-butil-észterrel reagáltatják.

PK

P 0200301

52790

Képviselő: Dr.Jalsovszky Györgyné ügyvéd

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

158/1186

ELJÁRÁS (E) -{ 6-[2-[4- (4-FLUOR-FENIL) -6-IZOPROPIL-2- (METIL-/ME-
TILSZULFONIL/-AMINO) -PIRIMIDIN-5-IL] -VINIL] - (4R, 6S) -2, 2-DIME-
TIL[1, 3] DIOXAN-4-IL] -ECETSAV-TERC-BUTIL-ÉSZTER ELŐÁLLÍTÁSÁRA

ASTRAZENECA AB, Södertälje, Svédország,

SHIONOGI & CO. LTD., Osaka, Japán

Feltalálók:

KOIKE Haruo,

KABAKI Mikio

1-3 Kuise Terajima 2-Chome, Amagasaki-shi, Hyogo 660-0813,
Japán,

TAYLOR Nigel Philip,

DIORAZIO Louis Joseph,

Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG,
Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 2000. 02. 15.

Elsőbbsége: 1999. 02. 17. (9903472.0; GB)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB00/00481

A nemzetközi közzététel száma: WO 00/49014

A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű (E)-{ 6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-2-(metil-/metilszulfonil/-amino)-pirimidin-5-il] -vinil] -(4R,6S)-2,2-dimetil[1,3] dioxan-4-il] -ecetsav-terc-butyl-észter (a továbbiakban: BEM) előállítására. Ez a vegyület többek között kiindulási anyagként vagy közbenső termékként használható gyógyhatású (így a túlzott koleszterinszint és lipoproteinszint, valamint az érelmeszesedés kezelésére alkalmas) vegyületek előállításában. A találmány tárgyát képezi a találmány szerinti eljárásban felhasznált új kiindulási anyag is. Végül a találmány tárgyát képezi a találmány szerinti eljárás felhasználása egy HMG CoA reduktáz inhibitor gyártásában.

Az (E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-2-(metil-/metilszulfonil/-amino)-pirimidin-5-il] -(3R,5S)-3,5-dihidroxi-6-hepténkarbonsavat (a továbbiakban: SZER), nátriumsóját és (IVa) képletű kalciumsóját az 521 471 sz. európai közzétételi irat HMG CoA reduktáz inhibitor hatású anyagokként ismerteti. Az ott leírt eljárás szerint a SZER-t 7-[4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-2-(N-metil-N-metilszulfonil-amino)-pirimidin-5-il] -(3R)-3-hidroxi-5-oxo-(E)-hepténkarbonsav-metil-észter redukálásával és azt követő feldolgozással állítják elő. A SZER azonban BEM-ből is előállítható úgy, hogy a BEM acetonid védőcsoportját savas kezeléssel lehasítják, ezután az észtercsoportot bázissal lehasítják, végül - miként az 521 471 sz. európai közzétételi irat ismerteti - a közvetlenül képződött sót szabad savvá vagy kalciumsóvá alakítják.

Munkánk során új, előnyös eljárást dolgoztunk ki a BEM előállítására.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I) képletű vegyület (BEM) előállítására oly módon, hogy a (III) képletű difenil-[4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-2-(metil-/metilszulfonil/-amino)-pirimidin-5-il-metil]-foszfin-oxidot (a továbbiakban: DPPO) erős bázis jelenlétében (II) képletű 2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-ecetsav-terc-butyl-észterrel (a továbbiakban: BFA) reagáltatjuk.

A reakciót alkalmas oldószerben vagy oldószer-elegyben, például éter típusú vagy aromás oldószerben vagy ilyen oldószer-elegyeiben hajtjuk végre. Előnyös oldószernek bizonyult például a tetrahidrofuran (THF), a dimetoxi-etán, a toluol és ezek elegyei. Kiemelkedően előnyös oldószer például a THF és a THF/toluol elegy.

Az eljárásban bázisokként például amidbázisokat, fémalkil-vegyületeket és fémhidrideket használhatunk, amelyek közül példaként a következőket soroljuk fel: nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid, kálium-bisz(trimetil-szilil)-amid, lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid, butyl-lítium és nátrium-hidrid. Különösen előnyös bázis például a nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid (NaHMDS).

A reakciót például -20°C és -90°C közötti hőmérsékleten végezhetjük. A hőmérséklet például -40°C és -90°C közötti érték, közelebbről -40°C és -80°C közötti érték lehet. A reakciót rendszerint az acetone/szárazjég (szilárd szén-dioxid) keverék hőmérsékletén, azaz -75°C körüli hőmérsékleten hajtjuk végre.

1 ekvivalens DPPO-ra vonatkoztatva előnyösen 1,0-1,2 ekvivalens (például 1,05-1,2 ekvivalens, célszerűen 1,05-1,12 ekvivalens) bázist használhatunk. Noha a BFA nagy fölöslegben is jelen lehet, ezt a reagenst 1 ekvivalens DPPO-ra vonatkoztatva

rendszerint 1,0-1,35 ekvivalens, előnyösen 1,05-1,3 ekvivalens, célszerűen 1,05-1,15 ekvivalens mennyiségben használjuk.

A találmány szerinti eljárással az (I) képletű vegyületet lényegesen nagyobb hozammal és jobb minőségben állíthatjuk elő, mint ha DPPO helyett a megfelelő dialkil-foszfónátróból ($-PO(Oalkil)_2$) indulnánk ki.

A kiindulási anyagként felhasznált DPPO új vegyület. Ol-talmi igényünk erre a vegyületre is kiterjed. A DPPO-t a példákban részletesen ismertetendő eljárással állíthatjuk elő 2-amino-4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-pirimidin-5-karbonsav-alkilészterekből (például a 06-256318 sz. japán közzétételi iratban leírtak szerint előállítható metilészterből, vagy az 521 471 sz. európai közzétételi iratban leírtak szerint előállítható etilészterből). A BFA-t a 319 847 sz. európai közzétételi irat 6. példájában leírt eljárással állíthatjuk elő.

A találmány tárgya továbbá eljárás (IV) általános képletű vegyületek előállítására - a képletben R^1 hidrogénatomot vagy gyógyászatilag elfogadható kationt jelent - oly módon, hogy

(i) DPPO-t erős bázis jelenlétében BFA-val reagáltatva BEM-et állítunk elő,

(ii) a kapott vegyület dihidroxid (acetonid) védőcsoportját (például savas hidrolízissel, így THF vagy acetonitril jelenlétében sósavval) lehasítjuk, és

(iii) az észterképző terc-butil-csoportot bázikus körülmények között lehasítva R^1 helyén gyógyászatilag elfogadható kationt tartalmazó (IV) általános képletű vegyületet állítunk elő (az észtert például poláris oldószerben fémhidroxiddal, így etanolos vagy acetonitriles közegben vizes nátrium-hidroxid oldattal kezeljük; ekkor a nátriumsót kapjuk),

majd kívánt esetben a kapott terméket semlegesítve R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületet alakítunk ki;

és/vagy kívánt esetben a kapott terméket R^1 helyén gyógyászatilag alkalmazható kationt tartalmazó más (IV) általános képletű vegyületté alakítjuk (például a nátriumsót vizes közegben vízben oldható kalciumsóval, így kalcium-kloriddal kezelve kalciumsóvá alakítjuk).

A fenti (ii) és (iii) lépést és az adott esetben végrehajtandó további lépéseket az 521 417 és/vagy 319 847 sz. európai közzétételi iratban megadottakkal azonos vagy azokkal analóg körülmények között végezzük. A kalciumsó - azaz a (IVa) képletű vegyület - előállítására az (ii) és (iii) lépést célszerűen a 7. példában közlendők szerint hajtjuk végre, és ezután a metilamin-sóból alakítjuk ki a kalciumsót. Oltalmi igényünk ezekre a műveletekre is kiterjed.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy a fenti eljárásokban a (II) képletű BFA helyett (V) általános képletű vegyületeket is felhasználhatunk - a képletben P^1 és P^2 alkohol-védőcsoportot jelent, vagy együtt egy 1,3-diol-védőcsoportot alkotnak (P^1 és P^2 például a 319 847 sz. európai közzétételi iratban és a 2 244 705 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásban felsorolt csoportokat jelentheti), és P^3 karbonsav-védőcsoportot, például 1-8 szénatomos alkilcsoportot, így 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent. Ekkor (VI) általános képletű vegyületeket kapunk - a képletben P^1 , P^2 és P^3 jelentése a fenti. A (VI) általános képletű vegyületekből az alkohol- vagy diol-védőcsoportok lehasításával és a $-COOP^3$ csoport $-COOR^1$ csoporttá alakításával ál-

líthatunk elő (IV) általános képletű vegyületeket. Ez az eljárás is a találmány tárgyát képezi.

A találmány további részleteit az oltalmi kör korlátozása nélkül a következő példákban ismertetjük.

DPPO előállítás

12,0 g 4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-2-(metil-/metilszulfonil/-amino)-pirimidin-5-karbonsav-metil-észter és 55 ml toluol elegyét keverés közben -10°C -ra hűtöttük, és az elegyhez - a hőmérsékletet 0°C alatti értéken tartva - 2 óra alatt 50 ml 1,5 mólos toluolos di-izobutil-alumínium-hidrid oldatot adtunk. A reagens beadagolása után az elegyet 30 percig 0°C -on kevertük, ezután az elegyhez - a hőmérsékletet 0°C -on tartva - 0,64 ml metanolt adtunk. A kapott elegyet 2 óra alatt, keverés közben 23,3 ml tömény vizes sósavoldat, 40,5 ml víz és 24 ml acetonitril 40°C -os elegyébe adagoltuk; a beadagolás során a hőmérsékletet 40°C -on tartottuk. A beadagolás után az elegyet még 30 percig 40°C -on kevertük, ezután az izobután-nyomok eltávolítására nitrogénnel öblítettük át. Az elegyet 20°C -ra hűtöttük, és 20 percig állni hagytuk. Ezután a szerves fázist elválasztottuk, és 0,7 ml tömény vizes sósavoldat és 30 ml víz elegyével mostuk. A szerves fázist ezután 24 ml acetonitrillel hígítottuk, és 0,038 g nátrium-hidrogén-karbonát 120 ml vízzel készített oldatával mostuk.

A szerves fázist először 40°C -ra melegítettük, majd nitrogénbevezetés közben a hőmérsékletet 80°C -ra növeltük. Az elegyet atmoszferikus nyomáson végzett desztillációval töményítettük; 54 ml desztillátumot fogtunk fel. Ezután a koncentrátumhoz 24 ml acetonitrilt adtunk, majd az elegyhez keverés közben, a hőmérsékletet 20°C -on tartva 1,2 ml foszfor-tribromidot adtunk. A

beadagolás után az elegyet 30 percig 20°C-on kevertük, ezután az elegyet 30 perc alatt - a hőmérsékletet 20°C-on tartva - 36 ml vízhez adtuk. A kapott elegyet 5 percig kevertük, majd a szerves fázist elválasztottuk. A szerves fázist 0,027 g nátrium-hidrogén-karbonát 36 ml vízzel készített oldatával, ezután 36 ml vízzel mostuk. A szerves fázist csökkentett nyomáson desztilláltuk; 29 ml desztillátumot fogtunk fel. Ezután a koncentrátumot 60°C-ra hűtöttük, és 7,47 ml etil-difenil-foszfinitet adtunk hozzá. A kapott elegyet 3 órán át 60°C-on kevertük, majd visszafolyásig melegítettük. Az elegyhez 40 ml toluolt adtunk, és ezután 2 óra alatt 0°C-ra hűtöttük. A kivált terméket kiszűrtük, 10 ml hideg toluollal mostuk, és csökkentett nyomáson 50°C-on szárítottuk. 14,66 g DPPO-t kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 270 MHz): 7,42 [m, 10H, P(C₆H₅)₂], 7,12 [m, 2H, Ar-H], 6,92 [m, 2H, Ar-H], 3,92 [d, 2H, CH₂P], 3,51, 3,46 [2xs, 6H, NCH₃SO₂CH₃], 3,43 [hept., 1H, CH(CH₃)₂], 1,25 [d, 6H, CH(CH₃)₂].

A kiindulási anyagként felhasznált 4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-2-(metil-/metilszulfonil/-amino)-pirimidin-5-karbonsav-metil-észtert a következőképpen állítottuk elő:

19,0 g 2-amino-4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-pirimidin-5-karbonsav-metil-észter, 22,95 g nátrium-terc-pentoxid és 190 ml dimetoxi-etán elegyét 30 percig 25°C-on kevertük. Az elegyet keverés közben -10°C-ra hűtöttük, és az elegybe - a hőmérsékletet -5°C-on tartva - 8,4 ml metánszulfonil-kloridot csepegtettünk. 20 perc elteltével az elegyhez 8,1 ml dimetil-szulfátot adtunk, és az elegyet 25°C-ra hagytuk melegedni. Az elegyet 1 órán át 25°C-on kevertük, majd 1,91 g nátrium-terc-pentoxid 10 ml dimetoxi-etánnal készített oldatát adtuk hozzá. A kapott ele-

gyet 1 órán át 25°C-on kevertük. Ezután az elegyhez 13,3 g nátrium-klorid 133 ml vízzel készített oldatát adtuk, és az elegyet 10 percig 25°C-on kevertük. Az elegyet 15 percig ülepedni hagytuk, majd az alsó vizes fázist elválasztottuk és elöntöttük. A visszamaradt fázishoz 38 ml vizet adtunk, és az elegyet 30 percig 25°C-on kevertük. Ezután az elegyet oldatképződésig melegítettük, majd 1 óra alatt lassan 25°C-ra hűtöttük. Az elegyet 0°C-ra tovább hűtöttük, 1 órán át kevertük, majd a szilárd anyagot kiszűrtük, és 20 ml hideg (0°C-os) 50:50 térfogatarányú víz/dimetoxi-etán eleggyel mostuk. A szilárd anyagot csökkentett nyomáson 60°C-on szárítottuk. 19,35 g 4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-2-(metil-/metilszulfonil/-amino)-pirimidin-5-karbonsav-metil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 270 MHz): 7,69 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 3,71, 3,60, 3,51 (3xs, 9H), 3,20 (m, 1H), 1,32 (d, 6H).

1. példa

19,17 g DPPO és 227 ml THF elegyét rövid ideig (átlátszó oldat képződéséig) 40°C-on tartottuk, majd 5 ciklusban változtatva vákuum és nitrogéngáz alá helyezve inertté tettük. Ezután a lombikot aceton/szárazjég fürdőbe merítve az elegyet -75°C-ra hűtöttük. A reakcióelegybe nyomáskiegyenlítő adagoló tölcseren keresztül 10 perc alatt 37,4 ml 1,0 mólos tetrahidrofurános nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid oldatot csepegtettünk, miközben a hőmérsékletet -74°C alatti értéken tartottuk. Az aniont tartalmazó vörös oldat képződött. A tölcseért 10 ml THF-nal beöblítettük a lombikba, és az elegyet még 1 órán át -76°C-on kevertük. Vörös szuszpenzió képződött. Ehhez a szuszpenzióhoz nyomáskiegyenlítő adagoló tölcseren keresztül 20 perc alatt, részletekben 80 ml kb. 13,5 tömeg %-os toluolos BFA oldatot ad-

tunk, miközben a hőmérsékletet -73°C alatti értéken tartottuk. A tölcseért 20 ml toluollal beöblítettük a lombikba, és az elegyet még 15 percig -76°C -on kevertük. A hűtőfürdőt eltávolítottuk, és a szuszpenziót 1,5 óra alatt 10°C -ra hagytuk melegedni. ekkor az elegyhez egy részletben 3,21 g jégacet 15 g vízzel készített oldatát adtuk. Ekkor a hőmérséklet 18°C -ra emelkedett, és a szilárd anyag teljes egésze feloldódott. A kapott elegyet még 5 percig kevertük.

Ezután az elegyet atmoszferikus nyomáson, 94°C -on végzett desztillációval (köpenyhőmérséklet: 110°C) töményítettük; 274 ml desztillátumot fogtunk fel. A koncentrátumot 40°C -ra hűtöttük, 40 ml vizet adtunk hozzá, az elegyet 5 percig kevertük, majd 15 percig ülepedni hagytuk. Az alsó vizes fázist elöntöttük. A szerves fázishoz 2,99 g nátrium-hidrogén-karbonát 40 ml vízzel készített oldatát adtuk, az elegyet 5 percig kevertük, majd 15 percig ülepedni hagytuk. Az alsó vizes fázist elöntöttük. Ezután a szerves fázishoz 30 ml vizet adtunk, az elegyet 5 percig kevertük, majd 15 percig ülepedni hagytuk. Az alsó vizes fázist elöntöttük.

A szerves fázist 20 ml toluollal egy desztilláló készülékbe mostuk át, és atmoszferikus nyomáson 116°C -on végzett desztillálással (köpenyhőmérséklet: $125-130^{\circ}\text{C}$) töményítettük. 85 ml desztillátumot fogtunk fel. Ekkor a nyomást 400-500 mbarra csökkentettük, és 111°C -on további 16,5 ml folyadékot desztilláltunk le. A nyomáscsökkentést megszüntettük, és a koncentrátumot 80°C -ra hagytuk hűlni. Az elegyhez gyors keverés közben 140 ml meleg (50°C -os) metanolt adtunk, és az elegyet 30 perc alatt 20°C -ra hagytuk hűlni. Ezalatt az elegyből szilárd anyag vált ki. A kapott szuszpenziót 30 perc alatt 2°C -ra hűtöttük,

majd a szilárd anyagot zsugorított üvegszűrőn kiszűrtük, és a lehető legszárazabbra leszívattuk. A szilárd anyagot 60 ml hideg (2°C-os) metanollal mostuk, és ismét a lehető legszárazabbra leszívattuk. Ezután a szilárd anyagot vákuum-száritószerényben (200 mbar) éjszakán át 50°C-on szárítottuk. 14,01 g (67,7 %) BEM-et kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 270 MHz): 7,65 [m, 2H, Ar-H], 7,09 [m, 2H, Ar-H], 6,52 [dd, 1H, ArCH=CG], 5,47 [dd, 1H, ArCH=CH], 3,57, 3,50 [2xs, 6H, NCH₃, SO₂CH₃], 3,38 [hept., 1H, Ar-CH-Me₂], 2,45, 2,30 [2xddd, 2H, CH₂CO₂tBu], 1,55, 1,13 [dt, dd, 2H, acetamid CH₂], 1,50, 1,40 [2xs, 6H, acetamid C(CH₃)₂], 1,45 [s, 9H, CO₂C(CH₃)₃], 1,27 [dd, 6H, ArCH(CH₃)₂].

2-6. példa

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de a reakciót az 1. táblázatban megadott hőmérsékleteken és reagensarányok betartásával végeztük. A BEM-et az 1. táblázatban megadott hozamokkal kaptuk.

1. táblázat

DPPO tömege, g	Hőmérsék- let, °C	NaHMDS ekvivalens	BFA ekvivalens	BEM hozama, %
10,00	-75	1,12	1,20	69,2
18,12	-75	1,12	1,20	69,6
12,08	-75	1,06	1,26	72,8
19,17	-40	1,05	1,06	56,7
9,57	-90	1,05	1,10	72,0
9,57	-60	1,05	1,10	70,1

7. példa

5,0 g BEM és 35 ml acetonitril elegyét inert atmoszférában 40°C-on kevertük. A kapott oldathoz 30 perc alatt, a hőmérsékletet 35°C és 42°C közötti értéken tartva, 9,5 ml 0,02 mólos vizes sósavoldatot adtuk. Az elegyet 3 órán át 40°C-on kevertük, majd 25°C-ra hűtöttük. Az elegyhez 25°C-on, keverés közben 9,5 ml 1,0 mólos vizes nátrium-hidroxid oldatot adtunk, és az elegyet még 1 órán át 25°C-on kevertük. Ekkor az elegyhez 4,7 g nátrium-kloridot adtunk, és 1 óra alatt -5°C-ra hűtöttük. Az elegyhez -5°C-on a pH 3,4 és 4,0 közé állításához elegendő mennyiségű (9,5 ml) 1 mólos vizes sósavoldatot és 2,4 g nátrium-kloridot adtunk, a kapott elegyet 5 percig -5°C-on kevertük, majd 10 percig ülepedni hagytuk. Az elkülönült alsó fázist elöntöttük. A visszamaradt oldathoz -5°C-on 65 ml acetonitrilt adtunk, és az elegyet szűrési segédanyagon keresztül szűrtük. A szűrlethez -5°C-on 1,1 ml 40 tömeg %-os vizes metil-amin oldatot adtunk, a képződött elegyet 40 perc alatt 30°C-ra melegítettük, és 90 percig ezen a hőmérsékleten tartottuk. Ezután az elegyet 40 perc alatt 0°C-ra hűtöttük, és 90 percig ezen a hőmérsékleten tartottuk. A kivált szilárdanyagot kiszűrtük, és kétszer 12 ml acetonitrillel mostuk. Ezt a szilárd anyagot, ami (IV) általános képletű metilamin-só ($R^1 = \text{MeNH}_3^+$), csökkentett nyomáson 35°C-on szárítottuk. 3,87 g sót kaptunk.

6,0 g, a fentiek szerint kapott metilamin-só és 30 ml gázmentesített víz elegyéhez keverés közben, 20°C-on 5,44 ml 8 tömeg %-os vizes nátrium-hidroxid oldatot adtunk, és az elegyet 1 órán át kevertük. Az elegyet szűrtük, és a szűrletből csökkentett nyomáson, 40°C-on 24 ml desztillátumot pároltunk le. A koncentrátumhoz 24 ml vizet adtunk, és az elegyből csökkentett

nyomáson, 40°C-on ismét 24 ml desztillátumot pároltunk le. A koncentrátumhoz 30 ml vizet adtunk, és az elegybe 20°C-on 1,03 g kalcium-klorid-dihidrát 6 ml vízzel készített oldatát csepegtettük. Az elegyet 45 percig kevertük, majd a képződött szilárd anyagot kiszűrtük, 36 ml vízzel mostuk, és csökkentett nyomáson 40°C-on szárítottuk. (E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-6-izopropil-2-(metil-/metilszulfonil/-amino)-pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidrox-6-hepténkarbonsav-kalciumsót kaptunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (E)-{ 6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-2-(metil-/metilszulfonil/-amino)-pirimidin-5-il] -vinil] -(4R,6S)-2,2-dimetil[1,3] dioxan-4-il] -ecetsav-terc-butyl-észter előállítására, azzal jellemezve, hogy difenil-[4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-2-(metil-/metilszulfonil/-amino)-pirimidin-5-il-metil] -foszfin-oxidot erős bázis jelenlétében 2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il] -ecetsav-terc-butyl-észterrel reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót -20°C és -90°C közötti hőmérsékleten végezzük.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy erős bázisként nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amidot használunk.

4. Az 1., 2. vagy 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót oldószerben, éspedig tetrahidrofuranban, dimetoxi-etánban, toluolban vagy ezek elegyeiben végezzük.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 1 ekvivalens foszfin-oxid reagensre vonatkoztatva 1,0-1,2 ekvivalens bázist használunk.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 1 ekvivalens foszfin-oxid reagensre vonatkoztatva 1,0-1,35 ekvivalens 2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il] -ecetsav-terc-butyl-észtert használunk.

7. Difenil-[4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-2-(metil-/metilszulfonil/-amino)-pirimidin-5-il-metil] -foszfin-oxid.

8. (E)-{ 6-[2-[4-(4-Fluor-fenil)-6-izopropil-2-(metil-/metilszulfonil/-amino)-pirimidin-5-il] -vinil] -(4R,6S)-2,2-dimetil[1,3] dioxan-4-il] -ecetsav-terc-butyl-észter.

9. Eljárás (IV) általános képletű vegyületek előállítására - a képletben R^1 hidrogénatomot vagy gyógyászatilag elfogadható kationt jelent -, azzal jellemezve, hog

(i) difenil-[4-(4-fluor-fenil)-6-izo-propil-2-(metil-/metilszulfonil/-amino)-pirimidin-5-il-metil] -foszfin-oxidot erős bázis jelenlétében 2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il] -ecetsav-terc-butyl-észterrel reagáltatunk,

(ii) az így kapott (E)-{ 6-[2-[4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-2-(metil-/metilszulfonil/-amino)-pirimidin-5-il] -vinil] -(4R,6S)-2,2-dimetil[1,3] dioxan-4-il] -ecetsav-terc-butyl-észter dihidroxi-védőcsoportját lehasítjuk,

(iii) az így kapott vegyület észterképző terc-butyl-csoportját bázikus körülmények között lehasítva R^1 helyén gyógyászatilag elfogadható kationt tartalmazó (IV) általános képletű vegyületet állítunk elő,

majd kívánt esetben a kapott terméket semlegesítve R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületet alakítunk ki, és/vagy kívánt esetben a kapott terméket R^1 helyén gyógyászatilag alkalmazható kationt tartalmazó más (IV) általános képletű vegyületté alakítjuk.

10. Eljárás (VI) általános képletű vegyületek előállítására - a képletben P^1 és P^2 alkohol-védőcsoportot jelent, vagy együtt egy 1,3-diol-védőcsoportot alkotnak, és P^3 karbonsav-védőcsoportot jelent -, azzal jellemezve, hogy difenil-[4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-2-(metil-/metilszulfonil/-amino)-pirimidin-5-il-metil] -foszfin-oxidot erős bázis jelenlétében egy (V) ál-

talános képletű vegyülettel reagáltatunk - a képletben P^1 , P^2 és P^3 jelentése a tárgyi kör szerinti.

3 oldal rajzzal

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

2002. 05. 13.

JK

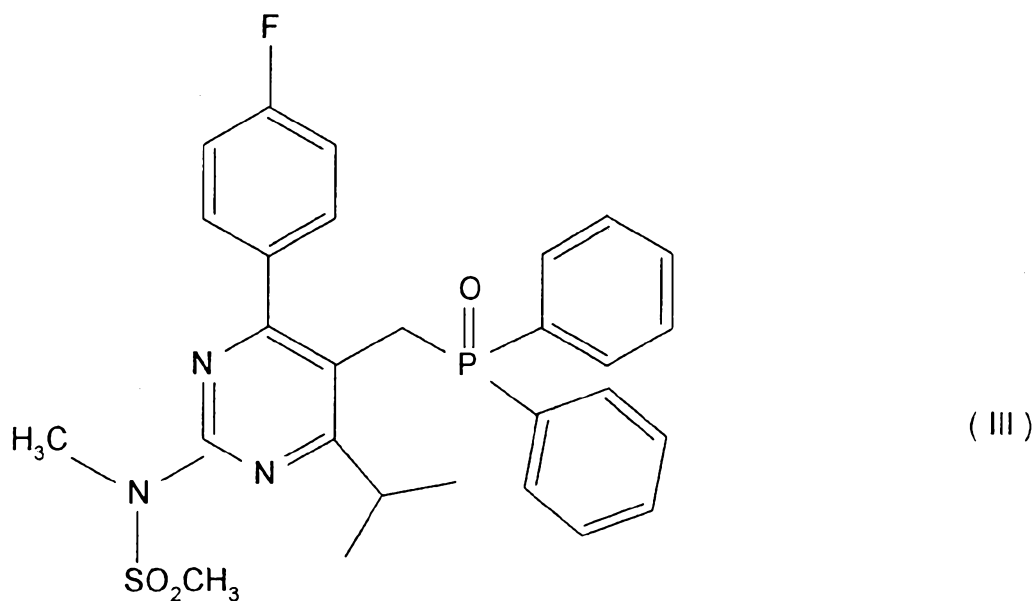
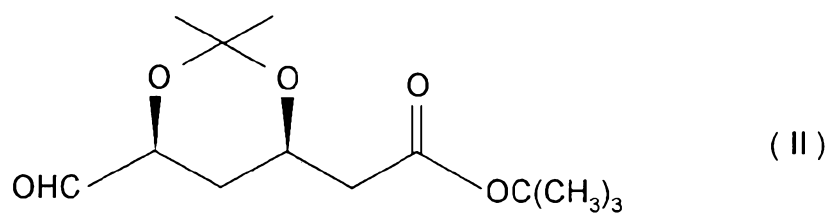
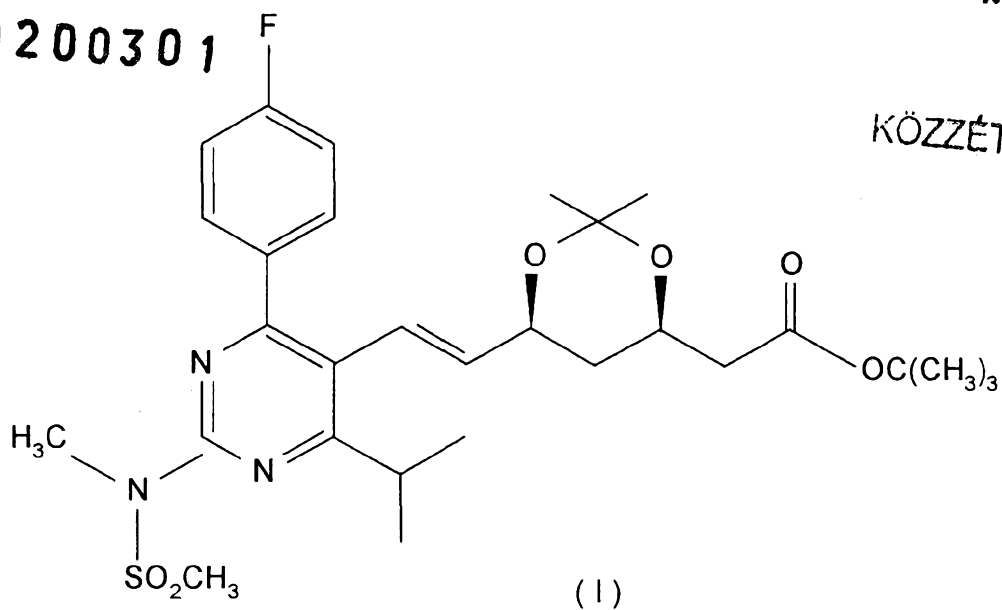
Dr. Jalsovszky Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Központár u. 24.
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506

E3790

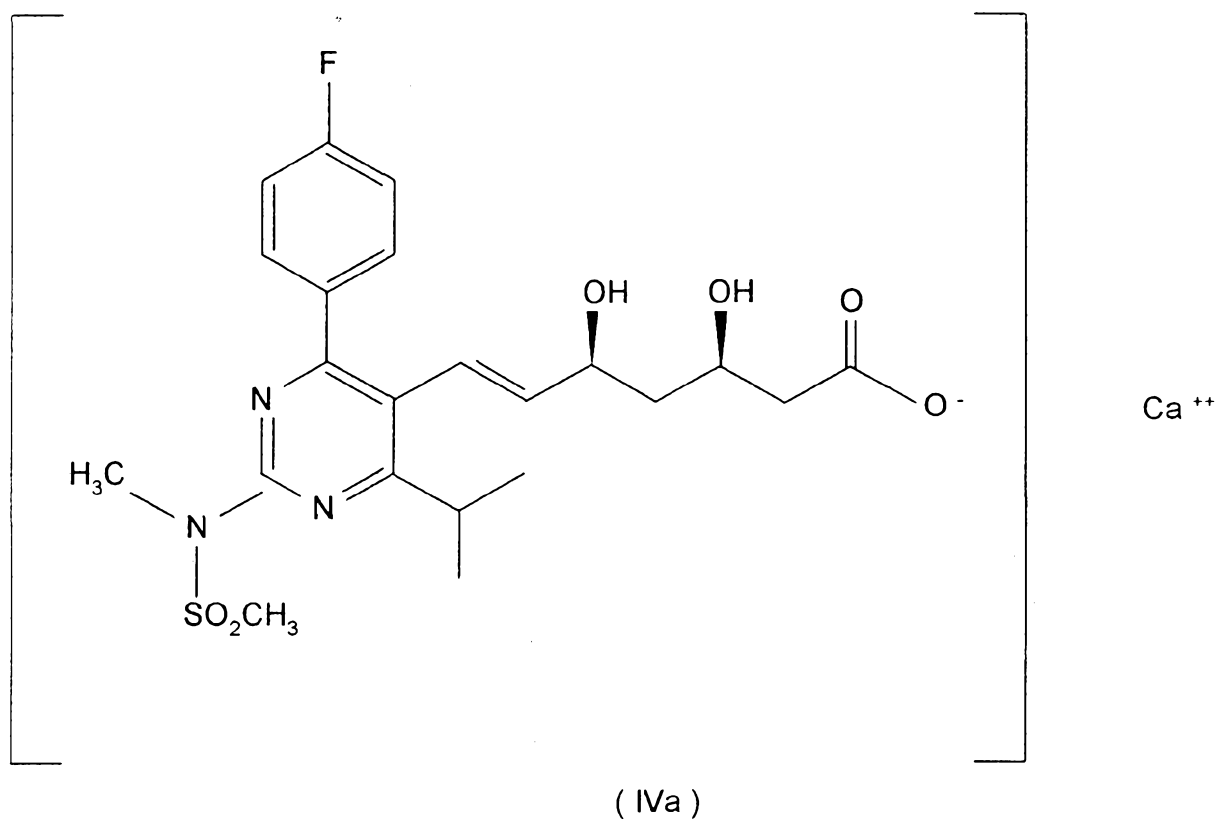
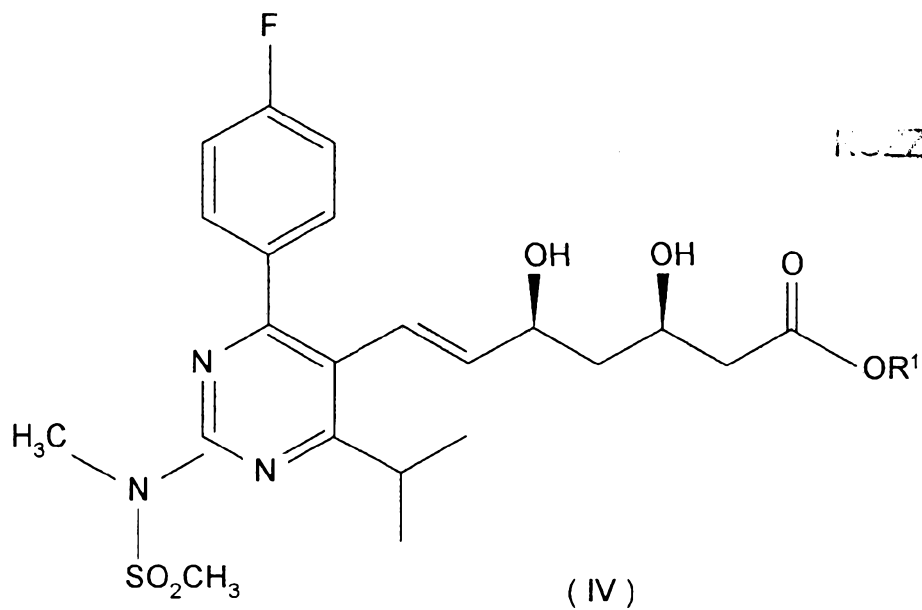
A2

P0200301

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

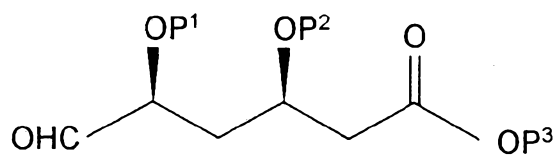


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



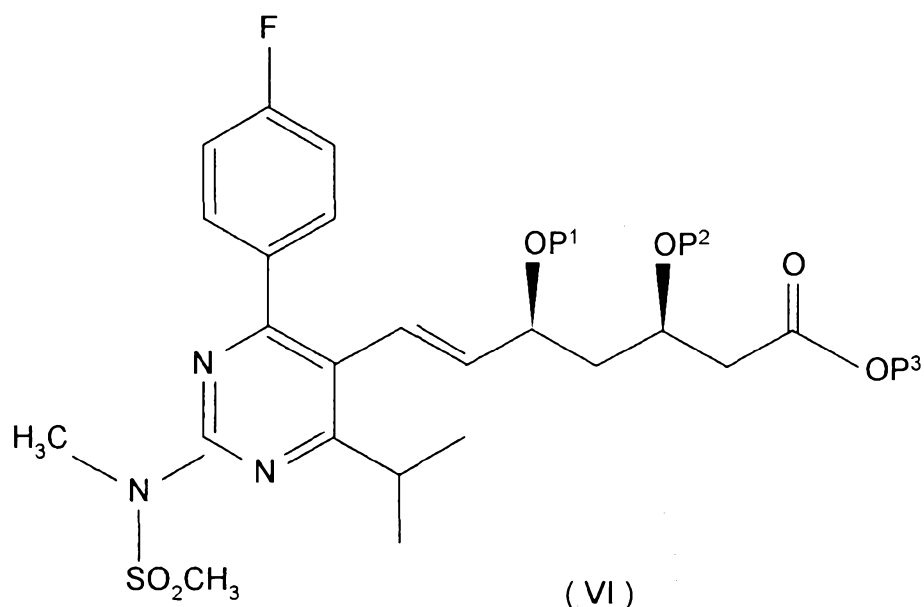
52730

P 0200301



(V)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(VI)