

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2012-712

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 239/94 (2006.01)
C07D 307/46 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
C07B 37/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.10.2012**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **30.04.2014**
(Věstník č. 18/2014)

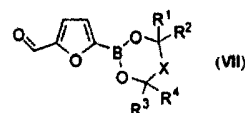
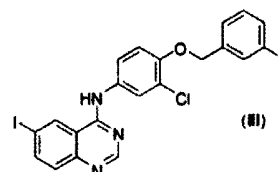
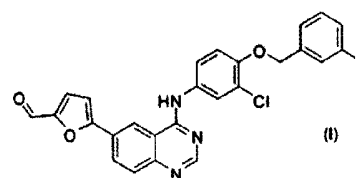
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Stanislav Rádl, Květnice, CZ
Martin Štefko, Bratislava, SK
Josef Černý, Slaný, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Nový způsob výroby klíčového intermediátu
výroby lapatinibu**

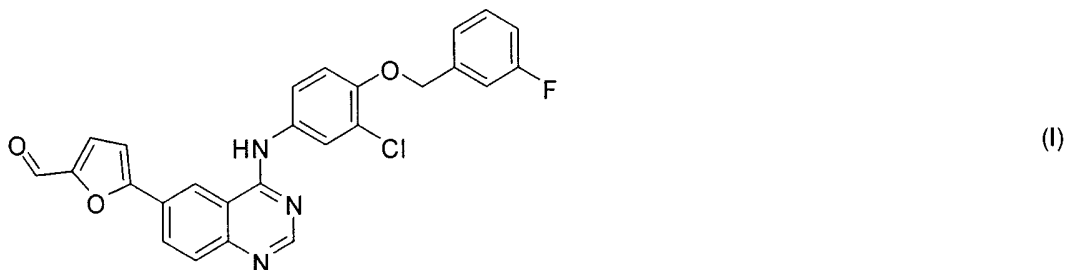
(57) Anotace:
Předložené řešení se týká způsobu výroby sloučeniny vzorce I, spočívající v kaplingu jodderivátu vzorce III s deriváty kyseliny boronové za katalýzy vhodnými Pd katalyzátory v rozpouštědle, přičemž deriváty kyseliny boronové jsou cyklické boronáty obecného vzorce VII, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je H, nebo C1-C4 (ne)rozvětvený alkyl a kde X je buď vazba, nebo CR^5R^6 , kde R^5 a R^6 je H, nebo C1-C4 (ne)rozvětvený alkyl. Dalším předmětem jsou cyklické boronáty a použití sloučeniny vzorce I.



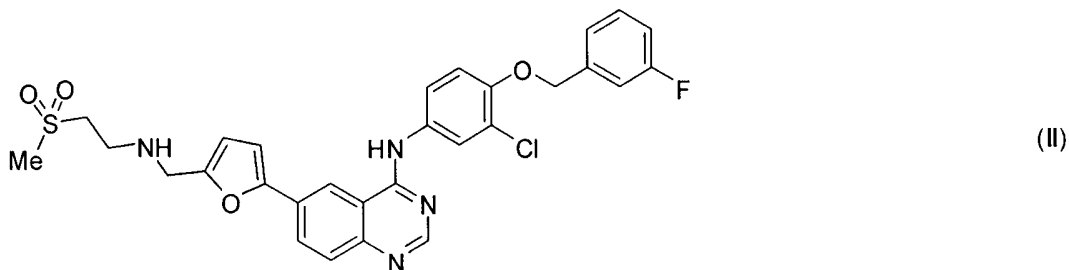
Nový způsob výroby klíčového intermediátu výroby lapatinibu

Oblast techniky

Vynález se týká zlepšeného způsobu výroby sloučeniny vzorce I,

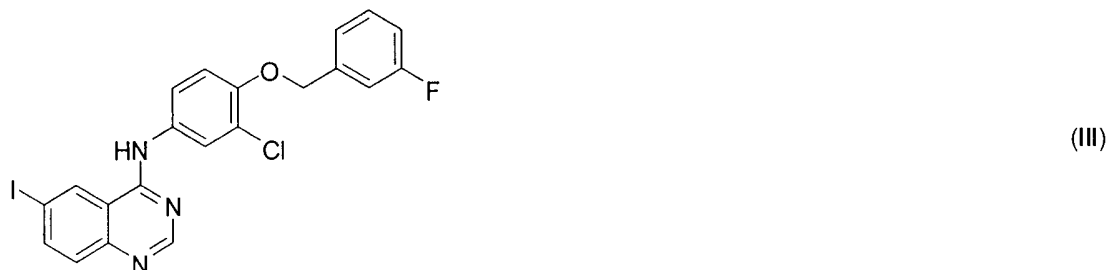


která je často označována jako lapatinib aldehyd a která slouží jako klíčový intermediát při výrobě lapatinibu vzorce II. Uvedené léčivo patří k lékové skupině zvané inhibitory protein kinas a ve formě ditosylátu je pod názvem TYKERB je schváleno k léčbě metastazovaných nádorů prsu.

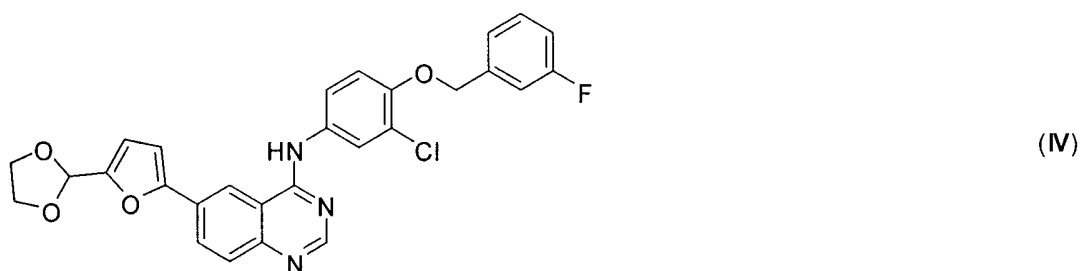


Dosavadní stav techniky

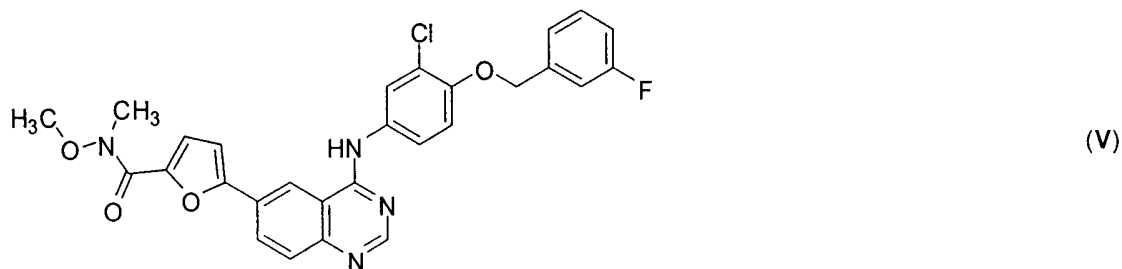
Pro výrobu lapatinibu je popsána řada postupů, většina z nich využívá jako intermediát jodderivát vzorce III,



který se dále kaplingem s vhodnými činidly převádí na volný lapatinib aldehyd (I), popřípadě na odpovídající intermediáty mající aldehydickou funkci chráněnou vhodnými chránícími skupinami. Jako vhodná činidla byly použity jednak organocínitá činidla, jednak boronové kyseliny. V patentech WO 1999/035146, WO 2002/02552 a US 6 727 256 je popsáno použití (1,3-dioxolan-2-yl)-2-(tributylstannyl)furanu k Stilleho kaplingu s jodderivátem vzorce III za katalýzy Pd/C. Primárně vzniklý intermediát vzorce IV byl pak v kyselém prostředí převeden na lapatinib aldehyd vzorce I.



Další možností popsanou v patentu WO 2008/024439 je použít Weinrabův amid vzorce V,



který vzniká kaplingem *N*-methoxy-*N*-methyl-5-(tributyl-stannyl)furan-2-karboxamidu s jodderivátem (III) za katalýzy $(PPh_3)_2PdCl_2$. Po redukci amidu vzorce V lithium aluminium hydridem vzniká požadovaný lapatinib aldehyd vzorce I.

Vzhledem k použití nežádoucích solí Sn je výhodnější použít Suzukiho kapling využívající méně toxické boronové kyseliny. Popsáno je jak použití nechráněného aldehydu (WO 2005/046678, WO 2006/066267) vedoucí přímo k lapatinib aldehydu vzorce I, tak příslušného dioxolanového derivátu (WO 2009/042613, US2011/306572) vedoucího k chráněnému intermediátu vzorce IV.

Další popsané metody (např. EP 1 792 902) využívají boronové kyseliny připravované *in-situ*. Syntézy vychází buď z volného furfuralu (či jeho halogenovaných analogů v poloze 5), *in situ* se ochrání karbonylová funkce, následně je vygenerována příslušná organolitná sloučenina, která je běžným způsobem bez izolace intermediátů převedena na (5-formylfuran-2-yl)-boronovou kyselinu vzorce VI.

Literární rešerší se nám jevílo technologicky nejvýhodnější využití komerčně dostupné boronové kyseliny vzorce VI. Její syntéza uvedená ve Schématu 1 je popsána např. v DE102006050717, US2006/131762 a EP1 403 271.

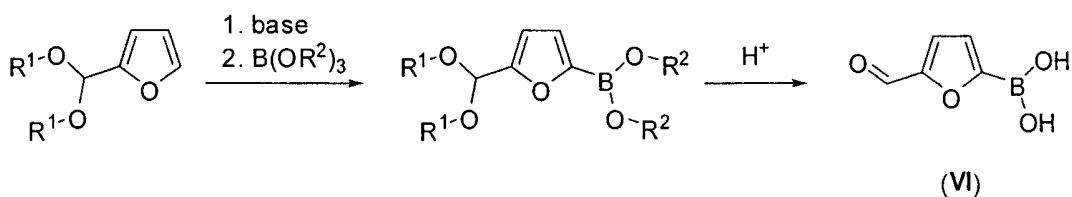
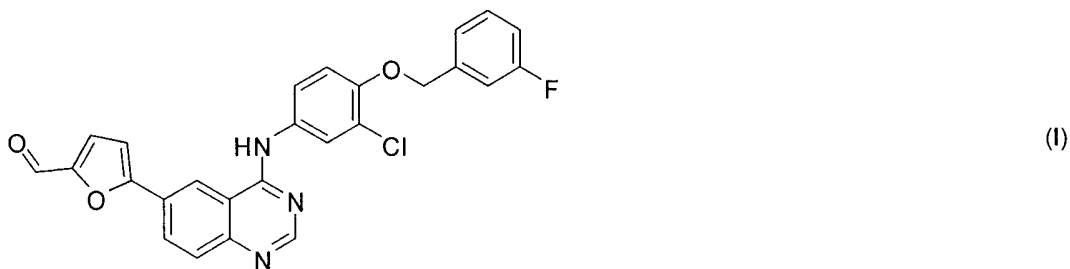


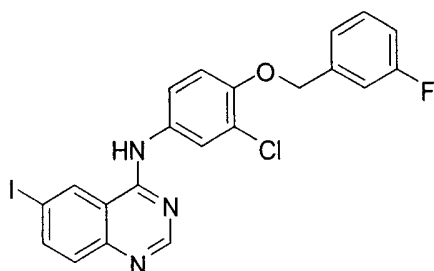
Schéma 1

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je zlepšený proces výroby lapatinib aldehydu vzorce I,

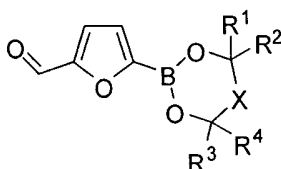


který spočívá v kaplingu jodderivátu vzorce III s deriváty kyseliny boronové za katalýzy vhodnými Pd katalyzátory v rozpouštědle,



(III)

kde deriváty kyseliny boronové jsou cyklické boronáty obecného vzorce VII,



(VII)

kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je H, nebo C1-C4 (ne)rozvětvený alkyl a kde X je buď vazba, nebo CR^5R^6 , kde R^5 a R^6 je H, nebo C1-C4 (ne)rozvětvený alkyl.

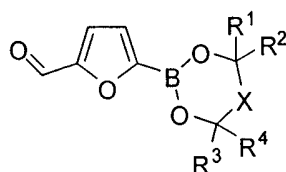
Zvláště vhodné je použít v tomto způsobu výroby cyklické boronáty, kde $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{methyl (Me)}$, X = jednoduchá vazba, odpovídá vzorci VIIa nebo $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$, X = CR^5R^6 , kde $R^5 = R^6 = \text{Me}$ odpovídá vzorci VIIb nebo kde $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{H}$, X = CH_2 , odpovídá vzorci VIIc.

Při vývoji syntézy generického lapatinibu API byly prováděny experimenty s cílem najít optimální poměr jednotlivých komponent jak z hlediska reakční rychlosti, tak z hlediska čistoty intermediátu vzorce I, ale i z hlediska ekonomiky výsledného procesu. Překvapivě jsme zjistili, že při použití různých šarží boronové kyseliny od různých výrobců bylo nutné k dosažení optimálních výsledků použít různé množství boronové kyseliny vzorce VI. Také jsme zjistili, že pro dosažení optimální čistoty je třeba zajistit poměr cyklického boronátu ke sloučenině vzorce III v poměrně úzkém molárním rozmezí 1-1,5; výhodněji 1-1,35, což jsme nebyli schopni dosáhnout bez provedení předběžných testů v malém měřítku.

Nejlepších výtěžků a čistoty při přípravě sloučeniny vzorce I bylo dosaženo při reakci v methanolu, ethanolu nebo jejich směsích. Při použití směsi methanol : ethanol v poměru 1 : 1,2 objemově bylo dosaženo výtěžku 90% a chemické čistoty 99%.

Kapling se provádí za teploty varu použitého rozpouštědla nebo směsi, případně při teplotě blízké teplotě varu, např. v rozmezí 68 °C až 78 °C.

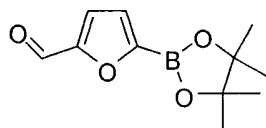
Je známo, že často je pro průběh Suzukiho kaplingu důležité množství příslušné boronové kyseliny. U reakcí citlivých na poměr komponent kaplingu je problémem fakt, že boronové kyseliny nejsou zcela státné a mají tendenci tvořit příslušné dehydratované látky, včetně cyklických boroxinů. I když některé takové deriváty jsou také schopné poskytovat produkty Suzukiho kaplingů, nelze jednoduše zjistit přesný poměr boronové komponenty k halogenované komponentě. Jednou z možností jak zajistit požadovaný přesný poměr boronové komponenty k halogenované komponentě je využít pro Suzukiho kapling místo volné boronové kyseliny stabilní cyklické boronáty obecného vzorce VII.



(VII)

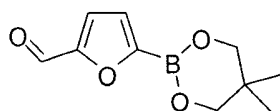
kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je H, nebo C1-C4 (ne)rozvětvený alkyl a kde X je buď vazba, nebo CR^5R^6 , kde R^5 a R^6 je H, nebo C1-C4 (ne)rozvětvený alkyl. Obdobně lze použít i cyklické boronáty mající aldehydickou funkci chráněnou vhodnými chránicími skupinami.

Dalším předmětem podle tohoto vynálezu jsou nové cyklické boronáty vzorce VIIa, VIIb a VIIc,



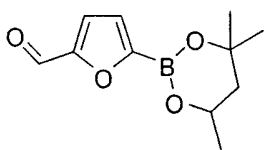
(VIIa)

kde $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{Me}$, X = jednoduchá vazba

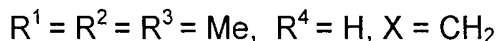


(VIIb)

kde $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$, X = CR^5R^6 , kde $R^5 = R^6 = \text{Me}$



(VIIc)



kteřé jsou zvláště vhodné jako stabilní cyklické boronáty pro použití při Suzukiho kaplingu.

Srovnáním výsledků (výtěžky, čistota surového produktu) postupů popsanych v patentech (Příklad 9 – *Srovnávací pokus dle WO 2006/066267* Příklad 10 – *Srovnávací pokus dle EP1792902*) bylo zjištěno, že při použití cyklických boronátů, např. látek **VIIa**, **VIIb** a **VIIc** byla získána surová látka vzorce I ve vyšší čistotě a výtěžku až 90% výtěžku a 99% chemické čistoty, než při použití boronové kyseliny vzorce VI, kdy bylo dosaženo výtěžku pouze 78-79 % a chemická čistota se pohybovala v rozmezí 88 až 91%. Při tom bylo použito stejné šarže ioderivátu vzorce III, Pd katalyzátoru i stejné kvality rozpouštědel. Důsledkem vyšší čistoty surového produktu bylo dosaženo vyšších výtěžků koncové vyhovující substance lapatinib aldehydu vzorce I, který pak poskytoval lapatinib, výhodně izolovaný ve formě soli s kyselinou p-toluensulfonovou (PTSA), také v dostatečné čistotě pro další použití ve farmacii. Převod aldehydu vzorce I na lapatinib vzorce II a nebo jeho soli se provede dříve známými metodami jako je například uvedeno v EP1 294 715.

Reakce byly rutinně sledovány pomocí HPLC na přístroji HP 1050 vybaveném kolonou Phenomenex Luna 5 μ C18(2), 250 x 4,6 mm vybaveném UV detektorem 227 nm. Fáze A: 1,2 g NaH₂PO₄/1 l vody (pH = 3,0; Fáze B: methanol.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují zlepšení postupu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu*Příprava výchozích látek (VII)*

Příklad 1

5-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)furan-2-karbaldehyd (**VIIa**)

K roztoku diethylacetalu furan-2-karbaldehydu (17,0 g, 0,1 mol) v dimethoxyethanu (100 mL) byl při teplotě – 50 °C během 1 hodiny přidán lineárním dávkovačem 2,5 M roztok butyllithia v hexanech (50 ml, 0,125 mol) a směs byla míchána při této teplotě 4 hodiny pod dusíkem. Poté byl během 30 minut lineárním dávkovačem přidán 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (24,0 g, 0,129 mol) a směs byla míchána 2 hodiny při –40 °C a poté byla míchána bez chlazení 4 hodiny pod dusíkem (vnitřní teplota stoupla na 20 °C). K tmavé reakční směsi byla za chlazení přikapána 2.5 M HCl (100 ml) a směs byla míchána 30 minut za laboratorní teploty. Po přidání ethyl acetátu (200 ml) byla organická vrstva oddělena a vodná vrstva byla vytřepána ethylacetátem (2 x 25 ml). Spojené organické podíly byly promyty vodou (4 x 25 ml) a sušeny MgSO₄. Bylo získáno 18,3 g surového produktu obsahujícího dle HPLC 96,8 % požadované látky ve formě nažloutlé kapaliny. Produkt obsahoval 2-3 % příslušné boronové kyseliny. Pokud by byla na závadu, lze ji lehce odstranit přidáním malého množství pinakolu do roztoku surové látky **VIIa** ve vhodném rozpouštědle.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): 1.30 (s, 12 H), 7.23 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 9.71 ppm (s, 1 H).

Příklad 2

5-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)furan-2-karbaldehyd **VIIa**

5-Formylfuran-2-yl boronová kyselina (139 mg, 1,47 mmol) byla suspendována v suchém THF (4,4 ml), následně byl přidán bezvodý pinakol (174 mg, 1,47 mmol, 1 ekv.) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 2 h. Výsledný roztok byl přefiltrován a odpařen za sníženého tlaku čímž se získalo 228 mg (70 %) titulní sloučeniny **VIIa** ve formě nažloutlého oleje.

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.30 (s, 12 H), 7.23 (d, $J = 3.60$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 3.60$ Hz, 1 H), 9.71 ppm (s, 1 H).

Příklad 3

5-(5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)furan-2-karbaldehyd **VIIb**

5-Formylfuran-2-yl boronová kyselina (1076 mg, 7,69 mmol) byla suspendována v suchém THF (23 ml), následně byl přidán bezvodý neopentylglykol (801 mg, 7,69 mmol, 1 ekv.) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 2 h. Výsledný roztok byl přefiltrován a odpařen za sníženého tlaku čímž se získalo 1152 mg (72 %) požadované sloučeniny **VIIb** ve formě nažloutlé krystalické látky.

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0.96 (s, 6 H), 3.75 (s, 4 H), 7.12 (d, $J = 3.57$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J = 3.57$ Hz, 1 H), 9.68 ppm (s, 1 H).

Příklad 4

5-(4,4,6-Trimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)furan-2-karbaldehyd **VIIc**

Postupem popsáním v Příkladu 1 byl z diethylacetalu furan-2-karbaldehydu a připraven v 87 % výtěžku 5-(4,4,6-Trimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)furan-2-karbaldehyd **VIIc**.

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.27 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.33 (s, 3H) 1.58 (dd, $J = 11.7$, $J = 13.9$ Hz, 1 H), 2.00 (dd, $J = 2.9$, $J = 14.0$ Hz, 1 H), 4.30 – 4.43 (m, 1 H), 7.05 (d, $J = 3.56$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J = 3.56$ Hz, 1 H), 9.67 ppm (s, 1 H).

Příklad 5

5-(4,4,6-Trimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)furan-2-karbaldehyd **VIIc**

5-Formylfuran-2-yl boronová kyselina (1040 mg, 7,43 mmol) byla suspendována v THF (15 ml), následně byl přikapán hexylenglykol (0,86 ml, 791 mg, 6,69 mmol, 0.9

ekv.) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 2 h. Výsledný roztok byl přefiltrován a odpařen za sníženého tlaku. K odparku byl přidán Et₂O (15 ml), roztok byl přefiltrován a odpařen za sníženého tlaku čímž se získalo 1450 mg (88 %) titulní sloučeniny ve formě nažloutlého oleje.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): 1.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.33 (s, 3H) 1.58 (dd, *J* = 11.7, *J* = 13.9 Hz, 1 H), 2.00 (dd, *J* = 2.9, *J* = 14.0 Hz, 1 H), 4.30 – 4.43 (m, 1 H), 7.05 (d, *J* = 3.56 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 3.56 Hz, 1 H), 9.67 ppm (s, 1 H).

Použití cyklických boronanů VII

Příklad 6

5-(4-(3-Chlor-4-(3-fluorobenzyloxy)fenylamino)chinazolin-6-yl)furan-2-karbaldehyd I

K esteru **VIIa** (1,8 g, 8,35 mmol, 1.3 ekv.) byl přidán **III** (3,3 g, 6,42 mmol,), 10 % Pd/C (78 mg, 0,07 mmol, 1,2 mol. %), methanol (45 ml), *N,N*-diisopropylethylamin (2,2 ml, 12,85 mmol, 2 ekv.) a vzniklá suspenze byla refluxována po dobu 8 hodin. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla žlutá suspenze přefiltrována a promyta methanolem (3 X 20 ml). Produkt byl následně rozpuštěn v THF (45 ml) a zfiltrován přes vrstvu křemeliny čímž se po odpaření rozpouštědla získalo 2,6 g (87 %) titulní sloučeniny (**I**) jako žluté práškovité látky. Čistota dle HPLC: 95 %

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 5.27 (s, 2 H), 7.16-7.20 (m, 1 H), 7.28-7.35 (m, 3H) 7.43 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H), 7.45-7.48 (m, 1 H), 7.71-7.74 (m, 2 H), 7.46 (d, *J* = 3.56 Hz, 1 H), 7.85 (*J* = 8.7 Hz, 1H), 8.00 (*J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 8.7 Hz), 8.59 (s, 1H), 8.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.14 (s, 1H).

Příklad 7

5-(4-(3-Chlor-4-(3-fluorobenzyloxy)fenylamino)chinazolin-6-yl)furan-2-karbaldehyd (I)

K esteru **VIIb** (92 mg, 0,44 mmol, 1,30 ekv.) byl přidán **III** (172 mg, 0,34 mmol), 10 % Pd/C (4,3 mg, 0.004 mmol, 1,2 mol. %), methanol (2,4 ml), *N,N*-diisopropylethylamin

(0,12 ml, 0,68 mmol, 2 ekv.) a vzniklá suspenze byla refluxována po dobu 8 hodin. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla žlutá suspenze přefiltrována a promyta methanolem (3 X 16 ml). Produkt byl rozpuštěn v THF (2,4 ml) a zfiltrován přes vrstvu křemeliny čímž se po odpaření rozpouštědla získalo 143 mg (89 %) požadované sloučeniny (I) jako žluté práškovité látky. Čistota dle HPLC: 96 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 5.27 (s, 2 H), 7.16-7.20 (m, 1 H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H), 7.45-7.48 (m, 1 H), 7.71-7.74 (m, 2 H), 7.46 (d, *J* = 3.56 Hz, 1 H), 7.85 (*J* = 8.7 Hz, 1H), 8.00 (*J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 8.7 Hz), 8.59 (s, 1H), 8.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.14 (s, 1H).

Příklad 8

5-(4-(3-Chlor-4-(3-fluorobenzyloxy)fenylamino)chinazolin-6-yl)furan-2-karbaldehyd (I)

K esteru VIIc (4,7 g, 21,3 mmol, 1,35 ekv.) byl přidán III (8,0 g, 15,8 mmol, 1 ekv.), 10 % Pd/C (0,2 g, 0,19 mmol, 1,2 mol. %), křemelina (740 mg), roztok *N,N*-diisopropylethylaminu (5,5 ml, 31,6 mmol, 2 ekv.) v směsi methanol/ethanol 1 : 1.2 (140 ml) a vzniklá suspenze byla refluxována (teplota lázně 90 °C) po dobu 2,5 hodin. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla žlutá suspenze přefiltrována přes křemelinu a promyta methanolem (4 X 90 ml). Produkt byl rozpuštěn přímo na filtru přidavkem horkého THF (2 X 70 ml) a zfiltrován, čímž se po odpaření rozpouštědla získalo 6,75 g (90 %) titulní sloučeniny (I) jako žluté práškovité látky. Čistota dle HPLC 99 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 5.27 (s, 2 H), 7.16-7.20 (m, 1 H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H), 7.45-7.48 (m, 1 H), 7.71-7.74 (m, 2 H), 7.46 (d, *J* = 3.56 Hz, 1 H), 7.85 (*J* = 8.7 Hz, 1H), 8.00 (*J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 8.7 Hz), 8.59 (s, 1H), 8.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.14 (s, 1H).

Příklad 9 – Srovnávací pokus dle WO 2006/066267

5-(4-(3-Chlor-4-(3-fluorobenzyloxy)fenylamino)chinazolin-6-yl)furan-2-karbaldehyd (I)

K směsi boronové kyseliny VI (120 mg, 0,86 mmol, 1,35 ekv.), III (322 mg, 0,64 mmol, 1 ekv.), 10 % Pd/C (8,8 mg, 0.008 mmol, 1,3 mol. %) byl přidán *N,N*-

diisopropylethylamin (0,13 ml, 0,73 mmol, 1,15 ekv.) a ethanol (4,8 ml) a vzniklá suspenze byla refluxována po dobu 3 hodin. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla žlutá suspenze přefiltrována přes křemelinu a promyta methanolem (4 X 3 ml). Produkt byl rozpuštěn přímo na filtru přidavkem horkého THF (2 X 3 ml) a zfiltrován, čímž se po odpaření rozpouštědla získalo 238 mg (79%) žluté práškovité látky obsahující dle HPLC 88 % titulní sloučeniny I a 11 % nezreagované výchozí látky III.

Příklad 10 – Srovnávací pokus dle EP1792902

5-(4-(3-Chlor-4-(3-fluorobenzyloxy)fenylamino)chinazolin-6-yl)furan-2-karbaldehyd (I)

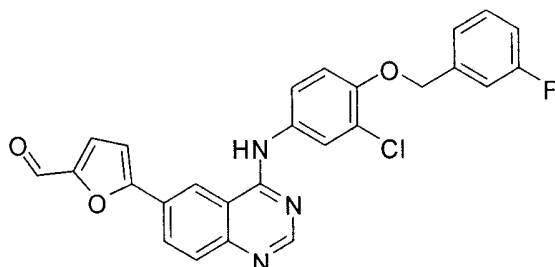
Ke směsi boronové kyseliny VI (104 mg, 0,74 mmol, 1,5 ekv.), III (250 mg, 0,49 mmol) a 10 % Pd/C (13 mg, 0,012 mmol, 2,5 mol. %), DME (4 ml) a methanolu (2 ml) byl přidán triethylamin (0,2 ml) a vzniklá suspenze byla míchána při teplotě 50 °C po dobu 14 hodin. Po zpracování se získalo 184 mg (78%) žluté práškové látky obsahující dle HPLC 91 % titulní sloučeniny I a 8 % nezreagované výchozí látky III.

Příklad 11 – Syntéza lapatinibu

K suspenzi aldehydu I (1 g, 2,11 mmol) a hydrochloridu 2-(methylsulfonyl)ethanaminu (0,54 g, 3,37 mmol, 1,6 ekv.) v THF (10 ml) byla za laboratorní teploty přikapána kyselina octová (0,5 ml, 8,44 mmol, 4 ekv.) a *N*-ethyl-diisopropylamin (1,47 ml, 8,44 mmol, 4 ekv.). Reakční směs byla míchána při 40 °C 1 h, ochlazená na 20 °C, byl přidán roztok NaBH(OAc)₃ (0,9 g, 4,25 mmol, 2 ekv.) v THF (4,2 ml) a výsledná směs byla míchána při 20 °C 3 h. Následně byl přikapán 1,25 M roztok NaOH (16 ml), směs míchána při 20 °C 30 min, produkt extrahován do ethylacetátu (3 x 8 ml), organická vrstva sušena nad MgSO₄, zfiltrována a odpařena za sníženého tlaku. K odparku byl přidán THF (5 ml), výsledná suspenze byla zahřata na 65 °C, přikapán roztok PTSA (1622 mg, 8,44 mmol, 4 ekv.) ve vodě (0,6 ml), směs míchána při 65 °C 1 h a další 3 h při 20 °C. Suspenze byla odsáta, produkt promyt ethanolem (20 ml) a sušen v sušárně (40 °C) po dobu 3 h čímž se získalo 1,54 g (79 %) titulní sloučeniny II s čistotou dle HPLC 97,1 %.

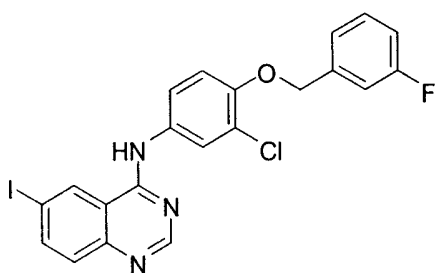
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby sloučeniny vzorce I,



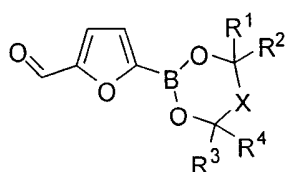
(I)

který spočívá v kaplingu jodderivátu vzorce III s deriváty kyseliny boronové za katalýzy vhodnými Pd katalyzátory v rozpouštědle,



(III)

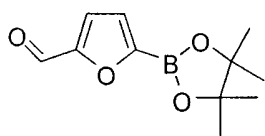
vyznačující se tím, že deriváty kyseliny boronové jsou cyklické boronáty obecného vzorce VII,



(VII)

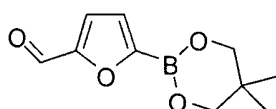
kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je H, nebo C1-C4 (ne)rozvětvený alkyl a kde X je buď vazba, nebo CR^5R^6 , kde R^5 a R^6 je H, nebo C1-C4 (ne)rozvětvený alkyl.

2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že cyklický boronát je boronát vzorce VIIa, kde $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{Me}$, X = jednoduchá vazba.



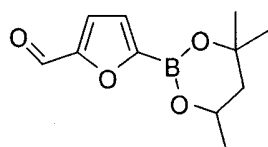
(VIIa)

3. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že cyklický boronát je boronát vzorce (VIIb), kde $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$, $X = CR^5R^6$, kde $R^5 = R^6 = Me$



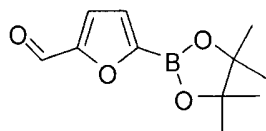
(VIIb)

4. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že cyklický boronát je boronát vzorce (VIIc), kde $R^1 = R^2 = R^3 = Me$, $R^4 = H$, $X = CH_2$



(VIIc)

5. Způsob podle nároků 1 až 4, vyznačující se tím že, molární poměr sloučeniny vzorce III k cyklickému boronátu je v rozmezí 1 : 1,5.
6. Způsob podle nároku 5, vyznačující se tím, že reakce se provádí v methanolu nebo v ethanolu nebo jejich směsích.
7. Způsob podle nároku 6 vyznačující se tím, že poměr směsi methanolu : ethanolu je 1 : 1,2 objemově.
8. Způsob podle nároků 5 až 7, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě v rozmezí 68 °C až 78 °C.
9. Cyklický boronát vzorce VIIa.



(VIIa)

