

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu

300 280

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRUMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2004-1089**
(22) Přihlášeno: **02.12.1999**
(30) Právo přednosti: **04.12.1998 SE 1998/4211**
09.04.1999 SE 1999/1271
(40) Zveřejněno: **14.11.2001**
(Věstník č. 11/2001)
(47) Uděleno: **02.03.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **08.04.2009**
(Věstník č. 14/2009)
(86) PCT číslo: **PCT/SE1999/002256**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/034283**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 249/00 (2006.01)
C07D 239/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(73) Majitel patentu:

ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE

(72) Původce:

Guile Simon, Loughborough, GB
Hardern David, Loughborough, GB
Ingall Anthony, Loughborough, GB
Springthorpe Brian, Loughborough, GB
Willis Paul, Loughborough, GB

(74) Zastupce:

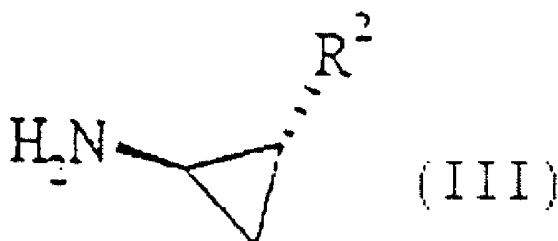
Společná advokátní kancelář Všetečka Zelený Švorčík
Kalenský a partneři, JUDr. Pavel Zelený, Hálkova 2,
Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

Nové sloučeniny

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce III, kde R^2 znamená 3,4-difluorfenylovou skupinu, a s vyloučením (1R-trans)-2-(3,4-difluorfenyl)cyklopropamin]R-(R*,R*)]-2,3-dihydroxybutandioátu (1:1), jejich použití při přípravě triazol[4,5-d]-pyrimidinových sloučenin, které umožňují prodlouženou inhibici agregace.



CZ 300280 B6

Nové sloučeniny

Oblast techniky

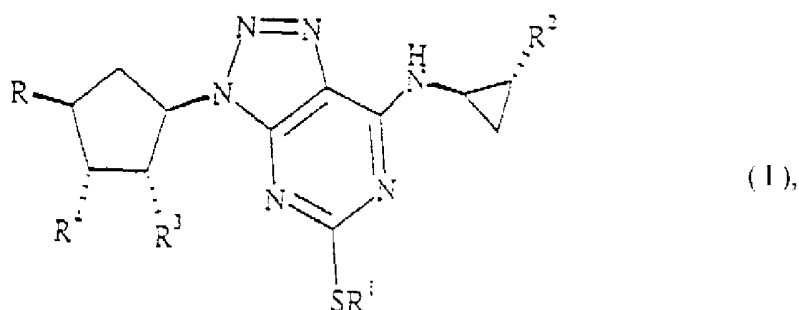
Předložený vynález se týká nových sloučenin, které nacházejí v současnosti použití jako mezi-
produkty pro výrobu triazolo[4,5-d]-3-pyrimidinových sloučenin, které jsou vhodné jako účinná
látka léčivých prostředků.

Dosavadní stav techniky

Adheze a agregace krevních destiček jsou iniciálními událostmi procesu arteriální trombózy. I
když proces adheze krevních destiček na subendoteliální povrch může hrát důležitou úlohu při
reparaci poškozené cévní stěny, může agregace krevních destiček, která tento proces iniciuje,
vyvolat akutní trombotický uzávěr vitálně důležitých cévních struktur vedoucí k příhodám
s vysokou morbiditou, jako je infarkt myokardu a nestabilní angina pectoris. Také úspěšnost
intervencí používaných k prevenci či zmírnění těchto stavů, jako jsou například trombolýza a
angioplastika, je kompromitována destičkami zprostředkovanou okluzí nebo reokluzí.

Mezinárodní patentová přihláška publikovaná pod číslem WO 99/05143 popisuje řadu triazo-
lo[4,5-d]pyrimidinových sloučenin, které účinkují jako P_{2U} (P2Y_{ADP} nebo P2T_{AC}) antagonisté.
Nyní bylo nalezeno, že určité sloučeniny zahrnuté do rámce této publikované přihlášky WO
99/05143, které ale nejsou v tomto spisu specificky popsány, vykazují vysokou účinnost spoje-
nou s překvapivě vysokou metabolickou stabilitou a biologickou dostupností, takže pro člověka
bude výhodná predikovaná terapeutická dávka pro prodlouženou inhibici agregace.

Původci tohoto vynálezu našli nové sloučeniny obecného vzorce I



kde

R¹ znamená alkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jedním či
více atomy halogenu;

R² znamená fenylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním či více atomy fluoru;

R³ a R⁴ znamenají obě hydroxyskupinu;

R je XOH, kde X je CH₂, OCH₂CH₂ nebo vazba;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty, či solváty těchto solí;

s podmínkami, že:

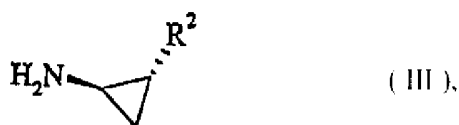
- pokud X je CH_2 nebo vazba, potom R^1 není propylová skupina;
- pokud X je CH_2 a R^1 je $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, butylová skupina nebo pentylová skupina, potom fenylová skupina na R^2 musí být substituována atomem fluoru;
- pokud X je OCH_2CH_2 a R^1 je propylová skupina, potom fenylová skupina na R^2 musí být substituována atomem fluoru.

5 které umožňují prodlouženou inhibici agregace.

Tyto sloučeniny a způsob jejich přípravy jsou popsány v dokumentu CZ.295.234. Při přípravě těchto triazolo[4,5-d]-pyrimidinových sloučenin se používají mimo jiné také sloučeniny obecného vzorce III a obecného vzorce V.

Podstata vynálezu

15 Předmětem tohoto vynálezu je sloučenina obecného vzorce III



kde

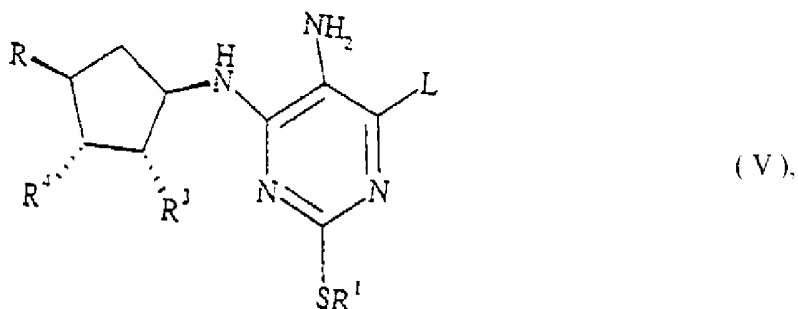
20

R^2 znamená 3,4 difluorfenylovou skupinu a s vyloučením sloučeniny:
(1R-trans)-2-(3,4-difluorfenyl)cyklopropanamin [R-(R*,R*)]-2,3-dihydroxybutandioát (1:1).

Jak již bylo uvedeno výše, při přípravě triazolo[4,5-d] pyrimidinových sloučenin se používají nejen sloučeniny obecného vzorce III, ale také sloučeniny obecného vzorce V.

25

Sloučeniny obecného vzorce V odpovídají dále uvedenému strukturnímu vzorci:



30

kde

R^1 znamená alkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jedním či více atomy halogenu:

35

R je XOH , kde X je CH_3 , OCH_2CH_2 nebo vazba nebo jde o chráněný derivát, nebo znamená $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}'$, kde R' je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylová skupina a

40

L je odstupující skupina a

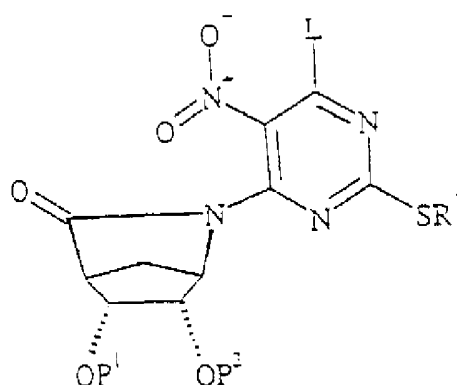
R^3 a R^4 znamenají obě hydroxyskupinu nebo jde o jejich chráněné deriváty, nebo R^3 a R^4 vytvářejí společně vazbu v pětičlenném kruhu.

Hydroxyskupiny R^3 a R^4 mohou být chráněny jako skupiny OP^1 a OP^2 , kde P^1 a P^2 jsou ochranné skupiny. Příklady vhodných ochranných skupin pro sloučeniny obecného vzorce V zahrnují alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (s výhodou methylovou skupinu), benzylovou skupinu, (alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku)₃Si (s výhodou tere-butyl-dimethylsilylovou skupinu) a C(O)alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, například acetylovou skupinu. S výhodou dvě skupiny P^1 a P^2 společně s atomy, na které jsou navázány, vytváří alkyldenový kruh, jako je například methyldenový nebo isopropylidenový kruh. Alternativně mohou skupiny P^1 a P^2 vytvářet alkoxy-methyldenový kruh, jako je například ethoxymethyldenový kruh.

Ochranné skupiny mohou být nasazeny a odstraněny za použití známých reakčních podmínek. Použití ochranných skupin je kompletně popsáno v publikaci „Protective Groups in Organic Chemistry“, vyd. J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), a „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2. vydání, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley – Interscience (1991).

Esterové ochranné skupiny mohou být sejmuty bazickou hydrolyzou, například za použití hydroxidu kovu, s výhodou hydroxidu alkalického kovu, například hydroxidu sodného nebo hydroxidu lithného, nebo kvartérního amoniového hydroxidu v rozpouštědle, jako například vodném ethanolu nebo vodném tetrahydrofuranu, při teplotách od 10 do 100 °C, s výhodou při teplotě pohybující se okolo teploty místnosti; nebo kyselou hydrolyzou za použití minerální kyseliny, například HCl nebo silné organické kyseliny, například kyseliny trichloroctové, v rozpouštědle, jako je vodný 1,4 dioxan. Trialkylsilylové ochranné skupiny mohou být sejmuty například za použití zdroje fluoridového iontu, jako je tetra-*n*-butylamoniumfluorid nebo fluorovodík. Pokud je jedna nebo obě ze skupin P^1 nebo P^2 alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, může být sejmutí ochranné skupiny dosaženo použitím bromidu boritého. Benzylové skupiny mohou být odstraněny hydrogenolýzou za použití katalyzátoru na bázi přechodného kovu, například palladia na aktivním uhlí, v atmosféře vodíku při tlaku 100 až 500 kPa, v rozpouštědle, jako je například kyselina octová.

Sloučenina obecného vzorce V, kde R je CH_2OH , R^3 a R^4 jsou hydroxylová skupina nebo její chráněný derivát a L má význam definovaný výše, může být připravena redukcí sloučeniny obecného vzorce VI



(VI),

kde

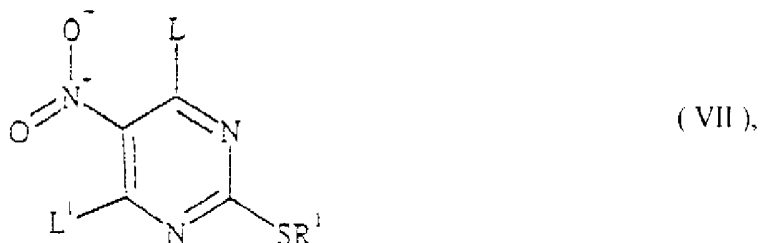
R^1 , L, P^1 a P^2 mají význam popsany výše.

Redukce nitroskupiny může být provedena například hydrogenací s katalyzátorem z přechodného kovu zhruba při teplotě místnosti, například za použití palladia na aktivním uhlí v atmosféře vodíku, s výhodou při tlaku od 100 do 500 kPa, v rozpouštědle, jako je například ethanol, nebo za použití železa v kyselém rozpouštědle, například kyselině octové, za teploty zhruba 100 °C.

Redukce laktamové sloučeniny může být provedena za použití komplexních hydridů kovů, jako je například lithiualuminiumhydrid, v rozpouštědle, jako je ether, nebo s výhodou za použití tetrahydroboritanu sodného ve vhodném rozpouštědle, například methanolu.

5

Sloučenina obecného vzorce VI může být připravena redukcí sloučeniny obecného vzorce VII



10 kde

L a R¹ mají význam popsany výše a

L¹ je odstupující skupina, například atom halogenu, přičemž L a L¹ jsou s výhodou totožné.

15

se sloučeninou obecného vzorce VIII



20

kde

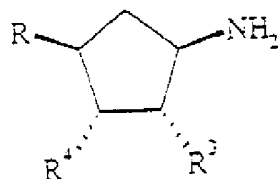
P¹ a P² mají význam popsany výše,

25 za přítomnosti báze, jako je M-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo MH, kde M znamená ion kovu, například n-butyllithium, v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, za teploty v rozmezí od přibližně -10 do přibližně 100 °C. S výhodou se používá hydrid sodný v tetrahydrofuranu při teplotě místnosti.

30 Jedna či více funkčních skupin mohou být konvertovány na další funkční skupiny za použití standardních chemických postupů. Sloučenina, kde X je vazba, může být konvertována na sloučeninu, kde X je O(CH₂)₂, a to zpracováním s bází následovaným zpracováním s LY, kde L je odstupující skupina a Y je (CH₂)₂OH nebo její chráněná verze, nebo Y je CH₂COOR', kde R' je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylová skupina. Sloučenina, kde R je CH₂CH₂OR' může být konvertována na sloučeninu, ve které R je O(CH₂)₂OH redukcí, například za použití redukčního činidla DIBAL-H³. Skupina SR¹ může být interkonvertována oxidací síry, například za použití oxonuTM nebo mCBPA, následovanou zpracováním se sloučeninou R¹-SM, kde R¹ je odlišná R¹ skupina a M je atom kovu, například sodík. Alternativně může být produkt oxidace síry zpracován s MSH, kde M je atom kovu, jako například sodíku, následovaným zpracováním s bází a R¹X, kde R¹ je odlišná R¹ skupina a X je odstupující skupina. Mezi vhodné báze se zahrnuje N,N-diisopropylethylamin.

40

Sloučeniny obecného vzorce V mohou být též připraveny zpracováním sloučeniny obecného vzorce XI



(XI),

kde

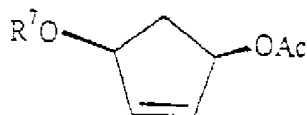
R, R³ a R⁴ mají význam definovaný u obecného vzorce I nebo se jedná o jejich chráněné deriváty,

R je OCH₂CO₂R', kde R' je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylová skupina, nebo

R³ a R⁴ spolu vytváří vazbu v pětičlenném kruhu;

se sloučeninou obecného vzorce VII, jak je definována výše, následovanou redukcí nitroskupiny. Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, například dichlormethanu nebo 1,4-dioxanu, za přítomnosti non nukleofilní báze, například N,N-diisopropylaminu, při teplotě přibližně -20 až přibližně 150 °C, s výhodou při teplotě místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce XI, kde R je OH či jeho chráněná verze a R³ a R⁴ mají význam definovaný u obecného vzorce I nebo jsou jejich chráněnými deriváty, mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce XIII



(XIII),

kde

R⁷ je atom vodíku nebo chráněná skupina, zpracováním s bisesterem kyseliny imidodikarbové za použití palladiového katalyzátoru, následovaného hydroxylací dvojné vazby, a popřípadě sejmutím ochranné skupiny atomu dusíku. S výhodou se použije bis-(1,1-dimethylethyl)ester kyseliny imidodihličité a tetrakis(trifenylofosfin) palladium-(O) následované oxidem osmičelým a sejmutím ochranné skupiny za použití kyseliny chlorovodíkové v methanolu.

Sloučeniny obecného vzorce XI, kde R je OCH₂CO₂R', kde R' je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a R³ a R⁴ vytváří společně vazbu v pětičlenném kruhu, mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce XIII, kde R⁷ je atom vodíku nebo ochranná skupina, zpracováním s azidem za přítomnosti palladiového katalyzátoru, následovaného redukcí azidu a alkylací alkoholu, jak je popsáno výše.

Sloučeniny obecného vzorce XI, kde R je OCH₂CO₂OH, a R³ a R⁴ mají význam definovaný u obecného vzorce I nebo jsou jejich chráněnými deriváty, mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce XI, kde R je OH a R³ a R⁴ mají význam definovaný u obecného vzorce I, nebo jsou jejich chráněnými deriváty, prostřednictvím ochrany atomu dusíku, alkylací alkoholu za použití esteru kyseliny 2-halogenoctové, následované redukcí esteru a sejmutím ochranné skupiny

ny atomu dusíku. Původci tohoto vynálezu preferují ochranu atomu dusíku, například jako karbo-
benzyloxylový derivát za použití benzylochlorformiátu, následované alkylací alkoholu za použití
ethylbromacetátu a terebutoxidu draselného, redukcí esteru prostřednictvím tetrahydroboritanu
lithného v tetrahydrofuranu a sejmutím ochranné skupiny atomu dusíku hydrogenací za přítom-
ností palladia na aktivním uhlí. Navíc původci vynálezu považují za výhodný ten způsob, kde
alkoholy R³ a R¹ jsou chráněny jako isopropylidenový kruh.

Aminy obecného vzorce III lze připravit za použití postupů popsaných v publikaci H. Nishiyama
a kol., Bull. Chem. Soc. Jpn. 68, 1247 (1995), P. Newman, Optical Resolution Procedures for
Chemical Compounds, svazek 1, Amines and Related Compounds; Optical Resolution and
Information Centre, str. 120 (1978) Manhattan College, Riverdale, NY; J. Vallgarda a kol., J.
Chem. Soc. Perkin, 1, 461 (1994) nebo publikovaná mezinárodní patentová přihláška
WO 99/05143.

Příklady provedení vynálezu

Přítomný vynález je dále ilustrován následujícími příklady, avšak není jimi omezen.

V příkladech jsou NMR spektra měřena na spektrometru Varian Unity Inova 300 nebo 400 a MS
spektra se měří následujícím způsobem: EI spektra se získají na spektrometru VG 70-250S nebo
spektrometru Finnigan Mat Incos-XL, FAB spektra se měří na spektrometru VG70-250SEQ,
ESI a APCI spektra se měří na Finnigan Mat SSQ7000 nebo na spektrometru Micromass Plat-
form. Preparativní separace pomocí HPLC se obecně provedou za použití kolon Novapak*,
Bondapak* nebo Hypersilyl* naplněných BDSC-18 reverzní fází z oxidu křemičitého (siliky).
Velmi rychlá chromatografie (uváděno v příkladech jako (SiO₂)) se provádí za použití Fisher
Matrix siliky s velikostí částic 35 až 70 μm. V příkladech vykazujících přítomnost rotamerů
v protonových NMR spektrech jsou vyznačeny pouze chemické posuny hlavního rotameru.

Příklad 1

a) {3aS-[1(E)3α,6α,7aβ]}-1-[3-(4-Fluorfenyl)-1-oxo-2-propenyl]hexahydro-8,8-dimethyl-
3H-3a,6-methano-2,1-benzisothiazol-2,2-dioxid

Směs 3,0 g kyseliny 3-(4-fluorfenyl)-2-propenové a 5,0 ml thionylchloridu se míchá při teplotě
70 °C po dobu 1 hodiny, reakční směs se potom odpaří za sníženého tlaku. Odparek se dvakrát
azeotropuje s dichlormethanem, potom se rozpustí v 10 ml toluenu. K suspenzi 0,99 g 60% dis-
perze hydridu sodného v oleji ve 40 ml toluenu se přidá roztok 3,89 g [3aS-(3α,6α,7aβ)]-hexa-
hydro-8,8-dimethyl-3H-3a,6-methano-2,1-benzisothiazol-2,2-dioxidu ve 40 ml toluenu a
směs se míchá po dobu 30 minut. K reakční směsi se potom přidá roztoku popsaný výše a výs-
ledná suspenze se míchá po dobu 16 hodin. Přidá se 200 ml vody, organické látky se zachytí a
vodná fáze se extrahuje třikrát 100 ml dichlormethanu. Organické látky se spojí, vysuší a odpaří.
Rekrystalizací z ethanolu se dostane 5,92 g sloučeniny uvedené v nadpisu jako bezbarvé jehličky.

MS (APCI) 364 (M+H⁺, 100%).

b) {3aS-[1(S*,2S*),3α,6α,7aβ]}-1-[[2-(4-Fluorfenyl)cyklopropyl]karbonyl]hexahydro-
8,8-dimethyl-3H-3a,6-methano-2,1-benzisothiazol-2,2-dioxid

Roztok 2,9 g diazomethanu ve 150 ml etheru připravený postupem popsaným ve Vogel's
Textbook of Practical Organic Chemistry, 5. vydání, Longman Scientific and Technical, str. 432,
se přidá do roztoku 5,90 g produktu z kroku a) a 18 mg octanu paladnatého ve 350 ml dichlor-
methanu při teplotě 0 °C a reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 5 hodin. Přidá se 5 ml
kyseliny octové a reakční směs se potom promyje 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíči-
ta-

nu sodného a organické látky se přefiltrují přes zátku z oxidu křemičitého. Po odpaření ve vakuu odparek rekrystaluje z ethanolu, čímž se dostane 3,81 g sloučeniny pojmenované v nadpise jako bezbarvých jehliček.

5 MS (APCI) 378 (M+H⁺, 100%).

c) Kyselina (1R-trans)-2-(4-fluorfenyl)cyklopropankarboxylová

10 Suspenze 3,74 g produktu z kroku b) a 4,11 g monohydrátu hydroxidu lithného ve 100 ml tetrahydrofuranu a 3 ml vody se míchá při teplotě 50 °C po dobu 24 hodin. Reakční směs se odpaří ve vakuu a odparek se rozpustí ve 100 ml vody, okyselí 2N HCl a extrahuje se do třikrát 75 ml dichlormethanu. Organické látky se vysuší a odpaří. Velmi rychlou chromatografií na SiO₂, za použití směsi isohexanu a diethyletheru v poměru 2:1 jako eluentu se dostane 1,78 g sloučeniny pojmenované v nadpise jako bezbarvé pevné látky.

15 MS (APCI) 179 (M-H⁻, 100%).

d) Směs (1R-trans)-2-(4-fluorfenyl)cyklopropanaminu a [R-(R*,R*)]-2,3-dihydroxybutandioátu v poměru 1:1

20 K roztoku 1,78 g produktu z kroku c) a 2,7 ml triethylaminu ve 23 ml směsi acetonu a vody v poměru 10:1 se při teplotě 0 °C v průběhu 5 minut přidává 2,0 ml ethyl-chlorformiátu. Roztok se udržuje při teplotě 0 °C po dobu 30 minut a potom se přidá 1,52 g azidu sodného v 6 ml vody. Po uplynutí další 1 hodiny se přidá 350 ml vody a reakční směs se extrahuje třikrát 100 ml toluenu. Organické extrakty se spojí a vysuší, potom se zahřívají při zpětném toku po dobu 2 hodin za nárazovým krytem. Po ochlazení roztoku se přidá 50 ml 6N HCl a směs se zahřívá při zpětném toku po dobu 3 hodin. Přidá se 150 ml vody, vodná fáze se alkalizuje vodným 2N roztokem NaOH a potom se extrahuje třikrát 100 ml dichlormethanu. Organická fáze se vysuší a odpaří. Amin se rozpustí v 5 ml ethanolu a přidá se roztok 1,48 g kyseliny L-vinné ve 20 ml ethanolu. Po 20 minutách se pevná látka zachytí, čímž se dostane 1,12 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako bezbarvé jehličky.

35 NMR δH (d₆-DMSO) 1,07 až 1,39 (1H, m), 1,22 až 1,29 (1H, m), 2,16 až 2,23 (1H, m), 2,64 až 2,70 (1H, m), 3,95 (2H, s), 7,06 až 7,19 (4H, m).

Příklad 2

40 a) {3aS-[1(E)3α,6α,7aβ]}-1-[3-(3,4-Difluorfenyl)-1-oxo-2-propenyl]hexahydro-8,8-dimethyl-3H-3a,6-methano-2,1-benzisothiazol-2,2-dioxid

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, krok a) za použití kyseliny 3-(3,4-difluorfenyl)-2-propanové.

45 MS (APCI) 382 (M+H⁺, 100%).

b) {3aS-[1(S*,2S*),3α,6α,7aβ]}-1-[(2-(3,4-Difluorfenyl)cyklopropyl]karbonyl]hexahydro-8,8-dimethyl-3H-3a,6-methano-2,1-benzisothiazol-2,2-dioxid

50 Sloučenina pojmenovaná v nadpise se připraví způsobem z příkladu 1, krok b) za použití produktu z kroku a).

MS (APCI) 396 (M+H⁺, 100%).

55 c) Kyselina (1R-trans)-2-(3,4-difluorfenyl)cyklopropankarboxylová

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se připraví způsobem z příkladu 1, krok c) za použití produktu z kroku b).

5 NMR δ H (CDCl₃) 7,06 (1H, dt, J = 10,0, J = 8,5 Hz), 6,93 až 6,80 (2H m), 2,58 až 2,52 (1H, m), 1,88 až 1,82 (1H, m), 1,66 (1H, dt, J = 9,2, J = 5,2 Hz), 1,34 (1H, ddd, J = 8,5, J = 6,5 a J = 4,8 Hz).

10 d) Směs (1R trans) 2-(3,4-difluorfenyl)cyklopropanaminu a [R-(R*,R*)]-2,3-dihydroxybutandiolátu v poměru 1:1

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se připraví způsobem z příkladu 1, krok d) za použití produktu z kroku c).

15 MS (APCI) 170 (M+H⁺, 100%).

Příklad 3

20 a) (1R-cis)-Bis-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxy-2-cyklopentenylimidodikarbonát

K suspenzi 0,31 g 60% olejové disperze etherem promytého hydridu sodného ve 30 ml tetrahydrofuranu se přidá 1,84 g bis-(1,1-dimethylethyl)esteru kyseliny imidouhličité. Směs se míchá při teplotě 40 °C po dobu 1 hodiny. Ke směsi se poté při teplotě místnosti přidá 0,5 g (1S-cis) 4-acetoxy-2-cyklopenten-1-olu a 0,18 g tetrakis(trifenyfosfín)palladia(0). Reakční směs se míchá po dobu 24 hodin a potom se čistí velmi rychlou chromatografií na SiO₂, za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:9 jako eluentu, čímž se dostane 0,90 g sloučeniny pojmenované v nadpise jako bezbarvého oleje.

30 NMR δ H (d₆-DMSO) 1,43 (18H, s), 1,61 (1H, ddd, J = 12,3, 7,7 a 6,4 Hz), 2,54 (1H, dt, J = 12,6 a 7,4 Hz), 4,51 až 4,57 (1H, m), 4,86 (1H, tq, J = 8,0 a 1,8 Hz), 4,91 (1H, d, J = 5,4 Hz), 5,71 až 5,77 (2H, m).

35 b) Bis-(1,1-dimethylethyl)ester kyseliny [1R-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-2,3,4-trihydroxycyklopentenylimidodihličité

K roztoku 17,1 g produktu z kroku a) ve směsi 500 ml tetrahydrofuranu a 50 ml vody se přidá 9,4 g N-methylmorfolin-N-oxidu následovaných 10 ml 2,5% roztoku oxidu osmičelého v terebutanolu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 4 dnů a potom se zpracuje se 6,0 g hydrogensířičitanu sodného. Suspenze se přefiltruje přes vrstvu rozsivkové zeminy a produkt se čistí velmi rychlou chromatografií na SiO₂, za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:1 jako eluentu, čímž se dostane 19,1 g sloučeniny pojmenované v nadpise.

45 NMR δ H (d₆-DMSO) 1,44 (18H, s), 1,46 až 1,60 (1H, m), 1,97 až 2,05 (1H, m), 3,55 až 3,58 (1H, m), 3,66 až 3,73 (1H, m), 4,11 až 4,21 (2H, m), 4,54 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,56 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,82 (1H, d, J = 4,6 Hz).

50 c) Hydrochlorid [3aR-(3 α ,4 α ,6 α ,6 α)]-6-aminotetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-olu

55 K 17,4 g produktu z kroku b) ve 6M HCl (100ml v 500 ml methanolu) se míchá po dobu 18 hodin. Směs se odpaří a potom se azcotropuje se čtyřikrát 200 ml toluenu, aby se dostalo 8,7 g bezbarvého prášku. Tato pevná látka se suspenduje ve 250 ml acetonu obsahujícího 25 ml 2,2-dimethoxypropanu a 0,2 ml koncentrované HCl a potom se zahřívá při zpětném toku po dobu 2 hodin. Směs se ochladí, odpaří a azeotropuje s třikrát 200 ml toluenu. Odparek se rozpustí ve

20% vodné kyselině octové a míchá se po dobu 2 hodin. Směs se potom odpaří a azeotropuje se čtyřikrát 200 ml toluenu, čímž se dostane 10,1 g sloučeniny pojmenované v nadpise.

MS (APCI) 174 (M+H⁺, 100%).

5

d) [3aR-(3α,4α,6α,6α)]-6-{{[6-Chlor-5-nitro-2-(propylthio)-4-pyrimidyl]amino}tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-ol

10

Roztok 10,0 g produktu z kroku c) a 35 ml N,N-diisopropylethylaminu v 600 ml tetrahydrofuranu se míchá po dobu 1 hodiny. Směs se přefiltruje a roztok se během 1 hodiny přidává do roztoku 25,6 g 4,6-dichlor-5-nitro-2-(propylthio)pyrimidinu (připraví se způsobem popsaným v mezinárodní patentové přihlášce WO 97/03084) v 1000 ml tetrahydrofuranu a míchá se po dobu dalších 2 hodin. Objem rozpouštědla se sníží odpařením ve vakuu a přidá se 1000 ml ethylacetátu. Směs se promyje vodou a organické vrstvy se vysuší, odpaří a čistí velmi rychlou chromatografií na SiO₂, za použití směsi isohexanu a ethylacetátu jako eluentu, čímž se dostane 14,2 g sloučeniny pojmenované v nadpise.

15

MS (APCI) 405 (M+H⁺, 100%).

20

e) [3aR-(3α,4α,6α,6α)]-6-{{[5-Amino-6-chlor-2-(propylthio)-4-pyrimidyl]amino}tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-ol

25

3,0 g práškového železa se přidá do mchaného roztoku 2,7 g produktu z kroku d) ve 100 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, odpaří se na poloviční objem, zředí ethylacetátem a promyje se vodou. Organická fáze se vysuší a odpaří se, aby se dostalo 2,0 g sloučeniny pojmenované v nadpise.

MS (APCI) 375 (M+H⁺, 100%).

30

Příklad 4

35

Ethylester kyseliny (1S-cis)-2-[(4-[(6-chlor-5-nitro-2-[(3,3,3-trifluorpropyl)thio]-4-pyrimidinyl]amino]-2-cyklopenten-1-yl)oxy]octové

40

Roztok 4,70 g azidu sodného v 25 ml odplyněné vody se přidá do roztoku 9,99 g (1R,4S)-4-hydroxy-2-cyklopenten-1-ylacetátu v 60 ml tetrahydrofuranu a míchá se po dobu 10 minut. Přidá se 365 mg tetrakis(trifenyfosfin)palladia(0) a míchá se po dobu 10 minut. Vodná vrstva se oddělí a dvakrát se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se vysuší MgSO₄, odpaří se a čistí se velmi rychlou chromatografií na krátkém sloupci z SiO₂, za použití směsi ethylacetátu a isohexanu v poměru 1:2 jako eluentu, čímž se dostane žlutý olej. Tento olej se rozpustí ve 25 ml tetrahydrofuranu a pomalu se přidá do suspenze 2,94 g 60% olejové disperze hydridu sodného v 60 ml tetrahydrofuranu, při teplotě -78 °C. Přidá se roztok 8,2 ml ethyl-bromacetátu v 5 ml tetrahydrofuranu a směs se nechá ohřát na teplotu 20 °C a míchá se po dobu 30 minut. Přidá se vodný roztok chloridu amonného a směs se extrahuje etherem. Organické vrstvy se vysuší MgSO₄, odpaří a čistí se velmi rychlou chromatografií na SiO₂, za použití směsi etheru a isohexanu v poměru 1:5 jako eluentu, čímž se dostane bezbarvý olej. Roztok tohoto oleje a 17,89 g trifenyfosfinu v 90 ml tetrahydrofuranu se míchá po dobu 10 minut. Přidá se 15 ml vody a roztok se míchá po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se azeotropuje s toluenem a potom čistí se velmi rychlou chromatografií na SiO₂, za použití ethylacetátu a potom směsi ethylacetátu, methanolu a amoniaku v poměru 90:9:1 jako eluentu, čímž se dostane 7,14 g oleje světle žluté barvy.

45

50

Roztok této sloučeniny v 50 ml tetrahydrofuranu se v průběhu 25 minut přidává do roztoku 4,6-dichlor-5-nitro-2-[(3,3,3-trifluorpropyl)thio]pyrimidinu (připraví se podle postupu popsaného

v mezinárodní patentové přihlášce WO 90/73084) a 77,5 ml N,N-diisopropylethylenaminu ve 100 ml suchého tetrahydrofuranu a potom se míchá po dobu 30 minut. Přidá se voda a směs se třikrát extrahuje etherem. Organické vrstvy se vysuší MgSO₄, odpaří se a čistí se velmi rychlou chromatografií na SiO₂, za použití směsi ethylacetátu a isohehexanu v poměru 1:4 jako eluentu, čímž se dostane 7,39 g sloučeniny pojmenované v nadpise. MS (APCI) 367/369 (M-(EtO₂CCH₂O)⁻), 367(100%).

MS (APCI) 367/369 (M-(EtO₂CCH₂O)⁻), 367 (100%).

Příklad 5

a) Fenylmethylester kyseliny {3aS-[3aα,4α,6α,6aα]}-[tetrahydro-6-hydroxy-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]karbamové

39,3 g uhličitanu draselného se přidá do suspenze 27,1 g hydrochloridu {3aR-[3aα,4α,6α,6aα]}-6-aminotetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-olu (připraví se způsobem popsaným ve WO 99/05142) v 500 ml 4-methyl-2-pentanonu. Poté se přidá 150 ml vody následovaných přikapáním 23,1 g benzylchlorformiátu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 4 hodin před tím, než se organická fáze oddělí. Vodná fáze se extrahuje dvakrát 50 ml 4-methyl-2-pentanonu. Spojené organické extrakty se odpaří a odparek se čistí velmi rychlou chromatografií na SiO₂, za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 90:5 až 90:10 jako eluentu, čímž se dostane 39,23 g sloučeniny pojmenované v nadpise.

NMR δH (CDCl₃) 7,32 (5H, m), 5,65 (1H, široký s), 5,10 (2H, široký s), 4,59 (1H, d), 4,48 (1H, d), 4,27 (1H, m), 4,19 (1H, široký m), 2,24 (1H, široký s), 1,69 (1H, d), 1,41 (3H, s), 1,26 (3H, s).

b) Fenylmethylester kyseliny {3aS-[3aα,4α,6α,6aα]}-[2,2-dimethyl-6-(2-hydroxyethoxy)tetrahydro-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]karbamové

3,6 g terc-butoxidu draselného ve 20 ml tetrahydrofuranu se v průběhu 5 minut přidává do roztoku 39,23 g produktu z kroku a) v 200 ml tetrahydrofuranu. Po 15 minutách se po kapkách přidá 3,7 ml ethyl-bromacetátu v 10 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 10 minut, potom se přidá dalších čtyřikrát 3,7 ml ethyl-bromacetátu. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu dalších 2 hodin. K výsledné suspenzi se poté po částech přidá 2,79 g tetrahydroboritanu lithného a reakční směs se míchá při teplotě nižší než 5 °C po dobu 16 hodin. Ke studené směsi se po kapkách přidá 23 g ledové kyseliny octové. Po míchání po dobu 30 minut se po kapkách přidá 100 ml vody a výsledná směs se míchá po dobu 30 minut. Fáze se poté oddělí a vodná fáze se extrahuje ethyl-acetátem. Spojené organické látky se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem NaCl a odpaří se. Odparek se čistí velmi rychlou chromatografií na SiO₂, za použití směsi ethyl-acetátu a hexanu v poměru 25:75 až 50:50 jako eluentu, čímž se dostane 38,6 g sloučeniny pojmenované v nadpise.

MS (APCI) 218 (M+H⁺, 100%).

c) {3aR-[3aα,4α,6α,6aα]}-2-[6-Amino-2,2-dimethyltetrahydro-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]oxy}ethanol

Suspenze 4 g 5% palladia na aktivním uhlí v ethanolu se přidá do roztoku 39,96 g produktu z kroku b) ve 250 ml ethanolu a směs se hydrogenuje při tlaku 102 kPa po dobu 20 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří, aby se dostalo 23,65 g sloučeniny pojmenované v nadpise.

MS (APCI) 160 (M+H⁺, 100%).

d) 2-(Butylthio)-4,6-dichlorpyrimidin-5-amin

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se připraví postupem z příkladu 3e) za použití 2-(butylthio)-4,6-dichlor-5-nitropyrimidinu (připraví se způsobem popsáním v DE 2 223 644).

5 NMR δ H (CDCl₃) 4,20 (2H, široký s), 3,10 (2H, t), 1,70 (2H, m), 1,47 (2H, m), 0,95 (3H, t).

e) {3aR [3a α ,4 α ,6 α ,6a α]} 2- {[6-[(5-Amino-2-(butylthio)-6-chlorpyrimidin-4-yl)amino]-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]oxy}ethanol

10 Sloučenina pojmenovaná v nadpise se připraví postupem z příkladu 3d) za použití produktů z kroku c) a d).

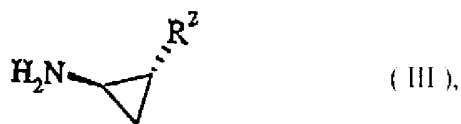
MS (APCI) 433 (M+H⁺, 100%).

15

PATENTOVÉ NÁROKY

20

I. Sloučenina obecného vzorce III



25 kde

R² znamená 3,4-difluorfenylovou skupinu a s vyloučením sloučeniny (1R-trans)-2-(3,4-difluorfenyl)cyklopropanamin [R-(R*,R*)]-2,3-dihydroxybutandioát (1:1).

30

Konec dokumentu

35