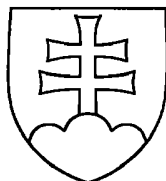


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 18.12.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 19802449.5
(32) Dátum priority: 23.01.1998
(33) Krajina priority: DE
(40) Dátum zverejnenia: 11.12.2000
(86) Číslo PCT: PCT/EP98/08327, 18.12.1998

(21) Číslo dokumentu:

1097-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C 07D 211/42
C 07D 211/74
C 07D 211/72
C 07D 405/04

(71) Prihlasovateľ: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, Frankfurt am Main, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Breipohl Gerhard, Frankfurt am Main, DE;
Michalowsky Jürgen, Kelkheim, DE;

(74) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Spôsob výroby (-)-cis-3-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)piperidínu**

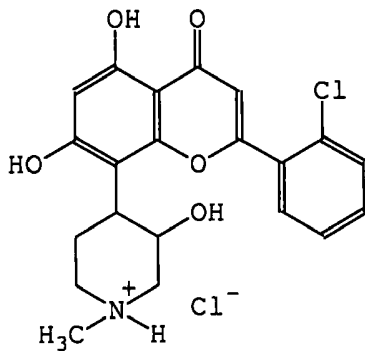
(57) Anotácia:

Spôsob výroby (-)-cis-3-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)piperidínu, v ktorom sa 1-metylpiperidín-4-ón prevádza na hydrobromid, potom brómom na hydrobromid 3(R,S)-bróm-1-metyl-4-oxopiperidínu, ďalej reakciou s 1,3,5-trimetoxybenzénom na hydrobromid 3(R,S)-bróm-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu, ktorý sa izoluje ako tuhá látka, a potom sa prevedie na 3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín, spracovaný produkt katalyticky hydrogenuje na racemický 3,4-cis-alkohol a nakoniec sa štiepením racemátu chirálnymi pomocnými činidlami z racemického 3,4-cis-alkoholu získa čistý (-)-cis-3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín bez enantiomérov, medziprodukty používané pri tomto spôsobe.

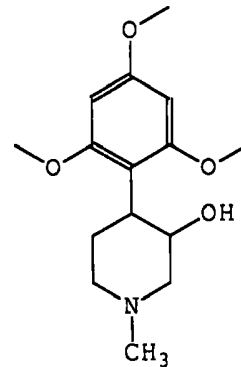
Spôsob výroby (-)-*cis*-3-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)piperidínú

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu výroby (-)-*cis*-3-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)piperidínu vzorca II, základného kameňa syntézy flavopiridolu vzorca I



(I)



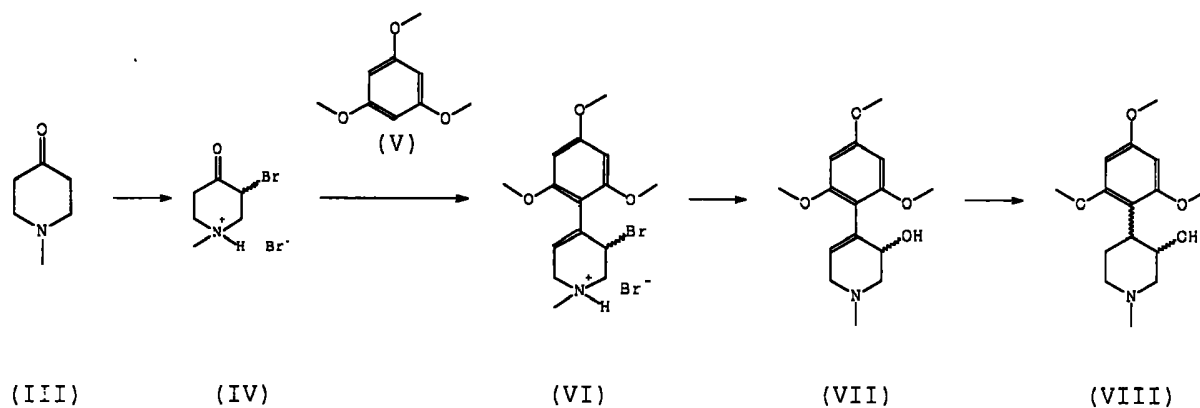
(II)

(HMR 1275 alebo L 86-8275), prvého účinného inhibítora proteín-kinázy, ktorá závisí od cyklínu (pozri napríklad Sedlacek, Hans-Harald; Czech, Joerg; Naik, Ramachandra; Kaur, Gurmeet; Worland, Peter; Losiewicz, Michael; Parker, Bernard; Carlson, Bradley; Smith, Adaline a spol., Flavopiridol (L 86-8275; NSC 649890), A new kinase inhibitor for tumor therapy, Int. J. Oncol. 9(6), 1143-1168 (1996) alebo Czech, Joerg; Hoffmann, Dieter; Naik, Ramachandra; Sedlacek, Hans-Harald, Antitumoral activity of flavone L 86-8275, Int. J. Oncol. 6(1), 31-36) (1995).

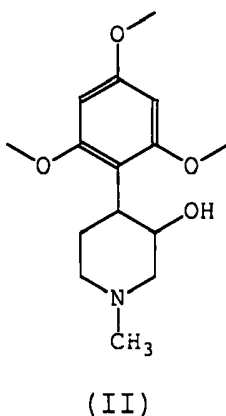
Doterajší stav techniky

Doteraz známy spôsob výroby zlúčeniny vzorca II, ktorý sa opisuje v spisoch EP-B 0 241 003 a EP-B 0 366 061, je časovo náročný a obsahuje reakcie (hydroborácia, Swernova oxidácia, redukcia borohydridom sodným), ktoré sa dajú v technickom meradle zvládnuť len s ťažkosťami. Prekvapujúco sa teraz našiel podstatne jednoduchší spôsob výroby, ktorý znázorňuje schéma 1.

Schéma 1:

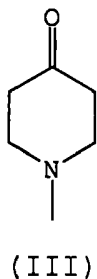
Podstata vynálezu

Spôsob výroby (-)-cis-3-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxy-fenyl)piperidínu vzorca II



sa vyznačuje tým, že sa

a₁) 1-metylpiperidín-4-ón vzorca III

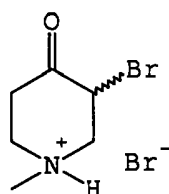


prevádza známym spôsobom na hydrobromid, alebo sa

a₂) 1-metylpiperidín-4-ón vzorca III ešte pred následnou bromáciou prevádza vnesením do roztoku bromovodíka v ľadovej ky-

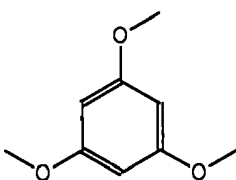
seline octovej na hydrobromid, a

- b) hydrobromid 1-metylpiperidín-4-ónu sa vo vhodnom rozpúšťadle, ako napríklad v kyseline octovej, v rozsahu teplôt od 0 °C do 30 °C, pôsobením brómu prevádza na hydrobromid 3(R,S)-bróm-1-metyl-4-oxopiperidínu vzorca IV



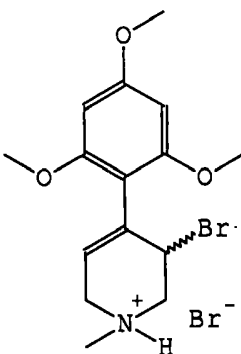
(IV)

- c) tento medziprodukt vzorca IV sa prídavkom 0,8 až 1 ekvivalentu 1,3,5-trimetoxybenzénu vzorca V



(V)

k reakčnému roztoku v rozsahu teplôt od 0 °C do 30 °C prevádza priamo na hydrobromid 3(R,S)-bróm-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín vzorca VI

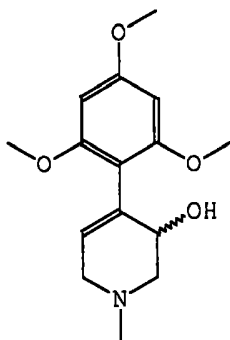


(VI)

a prípadne sa na odstránenie vznikajúcej reakčnej vody prídáva ešte acetanhydrid,

- d₁) zlúčenina vzorca VI sa vmiešaním reakčného roztoku do vhodného organického rozpúšťadla, ako je napríklad metyl-terc-butyléter, dichlórmetán a pod., najskôr izoluje ako tuhá

látku a potom sa získaný produkt zmieša s vodou a miešaním pri teplote v rozsahu od 50 °C do 100 °C, výhodne v rozsahu od 60 °C do 80 °C, sa prevádza na 3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín vzorca VII



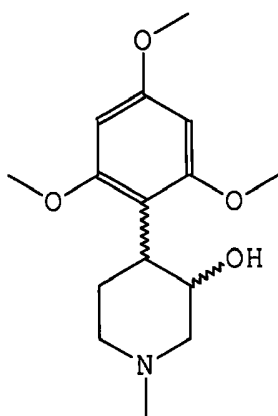
(VII)

alebo sa

- d₂) reakčná zmes, ktorá obsahuje zlúčeninu vzorca VI, priamo zmieša s vodou a miešaním pri teplote v rozsahu od 50 °C do 100 °C, výhodne v rozsahu od 60 °C do 80 °C, sa prevádza na 3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín vzorca VII, a
- d₃) podľa d₁), prípadne podľa d₂) získané reakčné zmesi sa ochladia, prípadne ďalej zriedia vodou a pri teplote v rozsahu od 0 °C do 30 °C sa prídavkom vodnej alkálie, výhodne hydroxidom sodným, upravujú na hodnotu pH vyššiu než 12, pričom sa 3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín vzorca VII vylúči, získaný surový produkt sa odsaje a prípadne sa po prečistení opäť vyberie do zriedenej kyseliny chlorovodíkovej, prefiltruje sa a prípadne sa extrahuje s vodou nemiešateľným rozpúšťadlom, napríklad etylacetátom, a nakoniec sa vodná fáza prídavkom vodnej alkálie, výhodne hydroxidom sodným, upraví na hodnotu pH vyššiu než 12, pričom sa vylúči 3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín vzorca VII, vylúčený produkt sa na ďalšie prečistenie vymiešava s jedným alebo viacerými vhodnými organickými rozpúšťadlami, ako je napríklad acetón, izopropylalkohol, di-

izopropyléter alebo aj so zmesami týchto rozpúšťadiel, a

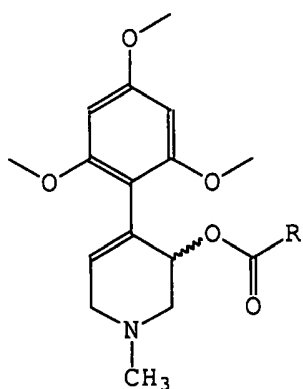
- e₁) získaný produkt vzorca VII sa vo vhodnom organickom rozpúšťadle, napríklad v metanole, izopropylalkohole, vo vode alebo aj v zmesi týchto rozpúšťadiel, katalyticky hydrogenuje v prítomnosti vhodného katalyzátora, napríklad paládia na uhlí, ródia na uhlí a pod., na racemický 3,4-cis-alkohol vzorca VIII



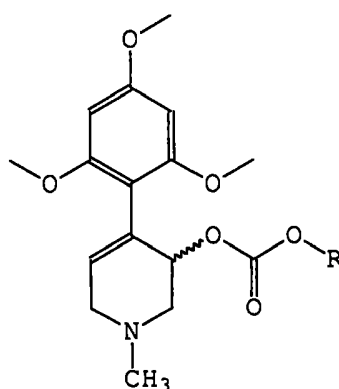
(VIII)

pričom pri redukcii prípadne v malom množstve vznikajúci *trans*-3,4-alkohol sa môže odstrániť kryštalizáciou z vhodných rozpúšťadiel, napríklad z acetónu, alebo sa

- e₂) na hydrogenáciu použijú zo zlúčeniny vzorca VII ľahko dostupné estery všeobecného vzorca IXa alebo karbonáty všeobecného vzorca IXb)



(IXa)



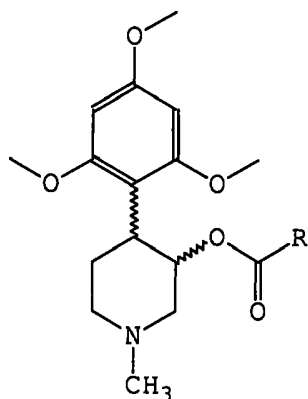
(IXb)

v ktorých R znamená alkylovú skupinu s 1 až 16 atómami uh-

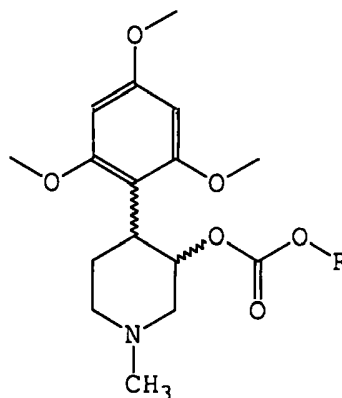
líka, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej a s 1 až 16 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka a vo vzorci IXa znamená ďalej karboxyalkylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,

čím sa získajú zlúčeniny všeobecného vzorca Xa alebo Xb, z ktorých sa môže známymi spôsobmi uvoľniť zlúčenina vzorca VIII, buď

- f₁) štiepením racemátov vhodnými pomocnými chirálnymi reakčnými činidlami, ako napríklad kyselinou ketopinovou, sa známymi spôsobmi získa zo zlúčeniny vzorca VIII cis-alkohol vzorca II bez enantiomérov, alebo sa
- f₂) štiepenie racemátov uskutočňuje zlúčeninami všeobecných vzorcov Xa alebo Xb



(Xa)



(Xb)

v ktorých R znamená alkylovú skupinu s 1 až 16 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej a s 1 až 16 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka a vo vzorci Xa znamená ďalej karboxyalkylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,

potom sa tieto zlúčeniny prevádzajú známymi spôsobmi na zlúčeninu vzorca II,

pričom sa poradie reakčných stupňov e) a f) môže zameniť,

t. j., že štiepenie racemátov sa môže realizovať už na stupni 2-alkoholu vzorca VII alebo z neho získaných zlúčenín vzorca IXa alebo vzorca IXb.

Estery vzorca IXa alebo karbonáty vzorca IXb sú analogicky so spôsobom, ktorý sa opisuje v literatúre (Trost a spol., JACS, 116, 10320) vhodné na deracemizáciu na estery bez enantiomérov. Po hydrogenácii a štiepení esterov sa nakoniec získa (-)-cis-3-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)piperidín vzorca II.

Hydrobromid 3(R,S)-bróm-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu vzorca VI a 3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu vzorca VII sú cenné medziprodukty na výrobu (-)-cis-3-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)piperidínu vzorca II.

Bližšie podrobnosti spôsobu podľa tohto vynálezu sa opisujú v nasledovných príkladoch uskutočnenia.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava hydrobromidu 3(R,S)-bróm-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu vzorca VI

K 200 ml ľadovej kyseliny octovej sa pridá 75,7 ml (0,44 mol) 33 % kyseliny bromovodíkovej v ľadovej kyseline octovej a potom sa naraz za chladenia ľadom pri teplote od 20 do 25 °C prikvapká 50 g (0,44 mol) 1-metyl-4-piperidín vzorca III. Do takto vzniknutej suspenzie hydrobromidu sa počas 30 min pri teplote od 20 do 25 °C prikvapká 70,4 g (0,44 mol) brómu, čím vznikne číry, žltkastý roztok. Mieša sa ešte 15 min pri teplote 25 °C pri teplote 25 °C a potom sa k reakčnému roztoku pridá 67,2 g (0,40 mol) 1,3,5-trimetoxybenzenu vzorca V. Potom sa ešte mieša počas 1 h pri teplote 25 °C, prileje sa 300 ml metyl-terc-butyléteru, pričom sa produkt vylúči ako olej. Supernatant sa oddekuje, znovu sa rozmieša s 300 ml metyl-terc-

-butyléteru a oddekantuje sa. Zvyšok sa potom rozmieša so 150 ml dichlórmetánu, pričom produkt vykryštalizuje. Získaný hydrobromid 3(R,S)-bróm-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu vzorca VI sa odsaje, premyje sa 50 ml dichlórmetánu a vysuší sa vo vákuu.

Výťažok: 147 g takmer bezfarebných kryštálov.

Teplota topenia: 190 až 192 °C.

MS (ES⁺): 342,2 (M + H)⁺.

Príklad 2

Príprava 3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu vzorca VII

50 g (0,118 mol hydrobromidu 3(R,S)-bróm-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu vzorca VI sa varí v 100 ml vody počas 2 hodín pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu 20 °C a prikvapkaním 30 % vodného roztoku hydroxidu sodného sa hodnota pH nastaví na 12,5. Po krátkom čase vykryštalizuje svetlohnedá zrazenina. Mieša sa ešte počas 1 h pri teplote od 5 do 10 °C, vylúčený produkt sa odsaje a premyje sa 50 ml vody. Surový produkt sa potom rozmieša s 20 ml acetónu, odsaje sa a vysuší sa vo vákuu.

Výťažok: 25,2 g bezfarebných kryštálov.

Teplota topenia: 125 až 127 °C.

MS (Cl⁺): 280,3 (M + H)⁺.

Príklad 3

Príprava 3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu vzorca VII

K 100 ml ľadovej kyseliny octovej sa pridá 75,7 ml (0,44 mol) 33 % kyseliny bromovodíkovej v ľadovej kyseline octovej a potom sa za chladenia ľadom pri teplote od 20 do 25 °C naraz prikvapká 50 g (0,44 mol) 1-metylpiiperidín-4-ónu vzorca III. Do takto získanej suspenzie hydrobromidu sa v atmosfére dusíka prikvapká počas 30 °C pri teplote od 20 do 25 °C 70,4 g

(0,44 mol) brómu, čím sa získa číry žltkastý roztok. Mieša sa ešte počas 60 min pri teplote 25 °C a potom sa k reakčnému roztoku pridá 67,2 g (0,40 mol) 1,3,5-trimetoxybenzénu vzorca V a mieša sa ešte počas 1 h pri teplote 25 °C. Potom sa pridá 400 ml vody a zmes sa zohrieva počas 3 h pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti, zriedi sa 400 ml vody, ochladí sa na teplotu 10 °C a počas 4 h sa pri tejto teplote prikvapká k dobre miešanej zmesi celkovo 320 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného (hodnota pH po pridani je 10,7). Pritom sa vylúči alylalkohol vzorca VII, najskôr v ľahko mazľavej forme, po dlhšom miešaní potom stuhne a ľahko sa odsáva. Tmavožltá zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a dobre sa vysuší. Surový produkt sa nakoniec rozmieša s 80 ml acetónu, odsaje sa a vysuší sa vo vákuu.

Výťažok: 55 g svetložltých kryštálov.

Teplota topenia: 125 až 127 °C.

MS (Cl⁺): 280,3 (M + H)⁺.

¹H-NMR (dms_o-d₆): δ (ppm) 6,15 (s, 2H); 5,65 (dd, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,75 (s, 6H); 3,31 (dd, 1H); 2,89 (m, 1H); 2,84 (dd, 1H); 2,71 (d, 1H); 2,57 (dd, 1H); 2,24 (s, 3H)

Príklad 4

Príprava 3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu vzorca VII

K 100 ml ľadovej kyseliny octovej sa pridá 75,7 ml (0,44 mol) 33 % kyseliny bromovodíkovej v ľadovej kyseline octovej a potom sa za chladenia ľadom pri teplote od 20 do 25 °C narez prikvapká 50 g (0,44 mol) 1-metylpiperidin-4-ónu vzorca III. Do takto získanej suspenzie hydrobromidu sa prikvapká v atmosfére dusíka pri teplote od 20 do 25 °C počas 30 min 70,4 g (0,44 mol) brómu, čím sa získa číry žltkastý roztok. Mieša sa ešte počas 60 min pri teplote 25 °C a potom sa k reakčnému roztoku pridá 67,2 g (0,40 mol) 1,3,5-trimetoxybenzénu vzorca V. Po 15 min sa za chladenia pridá 40,8 g (0,4 mol) acetanhydridu a mieša sa ďalej počas 1 h pri teplote 25 °C. Potom sa príleje

750 ml vody a zmes sa zohrieva počas 9,5 h na teplotu 80 °C. Reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu od 5 do 10 °C a prikvapkaním 200 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného sa počas 30 min upraví pH na hodnotu 5,5. Pritom sa nezreagovaný 1,3,5-trimetoxybenzén vylúči. Suspenzia sa prefiltruje a filtrát sa ďalšími 200 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného upraví pri teplote od 5 do 10 °C na pH 14. Pritom sa alylalkohol vzorca VII vylúči najskôr v ľahko mazľavej podobe, po dlhšom miešaní ale stuhne a dobre sa odsáva. Násada sa nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa svetložltá zrazenina odsaje, premyje sa asi 300 ml vody do neutrálnej hodnoty pH a dobre sa vysuší. Hrubý výťažok 87,2 g svetložltých kryštálov. Surový produkt sa nakoniec rozmieša so 100 ml acetónu, odsaje sa a vysuší sa vo vákuu.

Výťažok: 73 g svetložltých kryštálov.

Teplota topenia: 125 až 127 °C.

MS (Cl⁺): 280,3 (M + H)⁺.

Príklad 5

Príprava racemického 3,4-cis-alkoholu vzorca VIII

3,5 g (12,5 mmol) 3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu vzorca VII sa rozpustí v 100 ml metanolu a po pridaní 0,35 g katalyzátora (5 % paládium na uhlí, vopred sa premyje metanolom) sa v autokláve Büchi hydrogenuje počas 15 h pri teplote 50 °C a tlaku vodíka 5 MPa. Katalyzátor sa potom odfiltruje, filtrát sa vo vákuu odparí na rotačnej odparke a zvyšok sa rozmieša so 4 ml acetónu. Získaný produkt sa odfiltruje a vysuší sa vo vákuu.

Výťažok: 2,7 g bezfarebných kryštálov.

Teplota topenia: 131 až 132 °C.

MS (Cl⁺): 282,3 (M + H)⁺.

Príklad 6

Príprava racemického 3,4-cis-alkoholu vzorca VIII

10,0 g (35,8 mmol) 3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu vzorca VII sa rozpustí v 100 ml metanolu a po pridaní 1,5 g katalyzátora (5 % paládium na uhlí, vopred sa premyje metanolom) sa v autokláve Büchi hydrogeneje počas 39 h pri teplote 50 °C a tlaku vodíka 5 MPa. Katalyzátor sa potom odfiltruje, filtrát sa vo vákuu odparí na rotačnej odparke a zvyšok sa rozmieša s 20 ml acetónu. Získaný produkt sa odfiltruje a vysuší sa vo vákuu.

Výťažok: 9,2 g bezfarebných kryštálov.

Teplota topenia: 131 až 132 °C.

MS (Cl⁺): 282,3 (M + H)⁺.

Príklad 7

Príprava 3(R,S)-acetoxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydrofuránu vzorca IXa (R = metylová skupina)

2,79 g (10 mmol) 3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu vzorca VII sa rozpustí v 15 ml acetanhydridu a mieša sa počas 4 h pri teplote 100 °C. Roztok sa potom odparí vo vákuu na rotačnej odparke, zvyšok sa rozpustí v 10 ml vody, roztokom hydroxidu sodného sa upraví na hodnotu pH vyššiu než 12 a dvakrát sa extrahuje po 20 ml etylacetátu. Spojené organické fázy sa premyjú 10 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, potom sa vysušia nad síranom sodným a odparia sa vo vákuu na rotačnej odparke.

Výťažok: 2,55 g oleja.

MS (ES⁺): 322,2 (M + H)⁺.

Príklad 8

Príprava 3(R,S)-metyloxykarbonyloxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu vzorca IXb (R = metylová skupina)

8,37 g (30 mmol) 3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu vzorca VII sa rozpustí v 83,7 ml tetrahydrofuránu a pridá sa 12,4 ml (90 mmol) trietyla-

mínu. Ochladí sa na teplotu 5 °C, počas 15 min sa prikvapká 2,55 ml (33 mmol) metylesteru kyseliny chlór-mravčej a mieša sa ešte počas 3 h pri teplote od 5 do 10 °C. Keďže kontrola pomocou chromatografie na tenkej vrstve ukazuje ešte prítomnosť eduktu, pridá sa ďalší 1,0 ml (12,9 mmol) metylesteru kyseliny chlór-mravčej a mieša sa ešte počas 1 h. Potom sa pridá 50 ml vody a extrahuje sa dvakrát po 50 ml etylacetátu. Spojené organické fázy sa premyjú 30 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, vysušia sa nad síranom sodným a odparia sa vo vákuu na rotačnej odparke. Výťažok: 8,7 g oleja, ktorý státím stuhne.
MS(ES⁺): 338,2 (M + H)⁺.

Príklad 9

Príprava racemického *cis*-esteru vzorca Xa (R = metylová skupina)

15,33 g soli 3(R,S)-acetoxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu vzorca IXa (R = metylová skupina) s kyselinou toluénsulfónovou sa rozpustí v 153 ml metanolu, prefiltruje sa cez aktívne uhlie, k filtrátu sa pridá 1,53 g katalyzátora (5 % ródium na uhlí) a hydrogenuje sa v autokláve Büchi počas 24 h pri teplote 50 °C a tlaku vodíka 5,8 MPa. Potom sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa vo vákuu odparí na rotačnej odparke. Zvyšok sa rozpustí v 50 ml vody a koncentrovaným roztokom hydroxidu sodného sa pH upraví na hodnotu vyššiu než 12. Po krátkom čase sa báza vylúči. Získaný produkt sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysuší sa vo vákuu.
Výťažok: 8,5 g bezfarebných kryštálov.
Teplota topenia 115 až 117 °C.
MS (Cl⁺): 324,2 (M + H)⁺.

Príklad 10

Príprava racemického 3,4-*cis*-alkoholu vzorca VIII zo zlúčeniny Xa (R = metylová skupina)

1,61 g (5 mmol) racemického *cis*-esteru vzorca Xa (R = metylová skupina) sa v 20 ml metanolu a 5 ml koncentrovanej kyseliny

chlorovodíkovej zohrieva počas 8 hodín pod spätným chladičom. Potom sa metanol odparí vo vákuu, zvyšok sa rozmieša s 10 ml vody a koncentrovaným roztokom hydroxidu sodného sa pH nastaví na hodnotu vyššiu než 12, pričom sa produkt vylúči. Získaný produkt sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysuší sa vo vákuu.

Výťažok: 1,1 g bezfarebných kryštálov.

Teplota topenia: 131 až 132 °C.

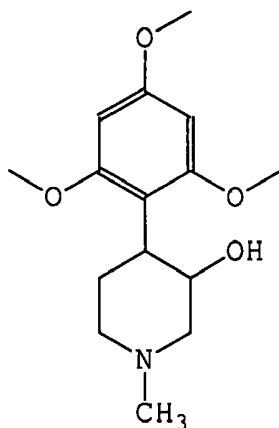
MS (Cl⁺): 282,4 (M + H)⁺.

Priemyselná využiteľnosť

Význam tohto vynálezu spočíva predovšetkým v tom, že značne zjednodušuje doteraz veľmi náročnú výrobu dôležitých medziproduktov syntézy flavopiridolu, inhibítora proteínkinázy, použiteľného na terapeutické účely v onkológii.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

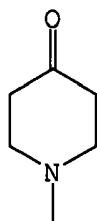
1. Spôsob výroby (-)-cis-3-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)piperidínu vzorca II



(II)

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa

a₁) 1-metylpiperidín-4-ón vzorca III

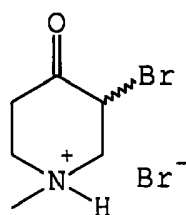


(III)

prevedie známym spôsobom na hydrobromid, alebo sa

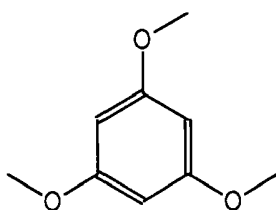
a₂) 1-metylpiperidín-4-ón vzorca III priamo pred následnou bromáciou vnesením 1-metylpiperidín-4-ónu do roztoku bromovodíka v ľadovej kyseline octovej priamo prevádza na hydrobromid, a

b) hydrobromid 1-metylpiperidín-4-ónu sa pôsobením brómu vo vhodnom rozpúšťadle v rozsahu teplôt od 0 °C do 30 °C prevádza na hydrobromid 3(R,S)-bróm-1-metyl-4-oxopiperidínu vzorca IV



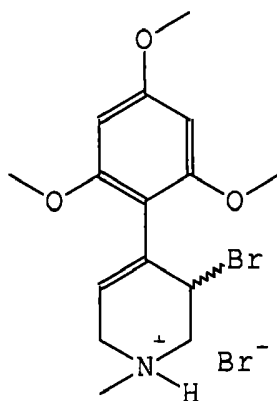
(IV)

- c) tento medziprodukt vzorca IV sa prídavkom 0,8 až 1 ekvivalentu 1,3,5-trimetoxybenzénu vzorca V



(V)

k reakčnému roztoku v rozsahu teplôt od 0 °C do 30 °C priamo prevádza na hydrobromid 3(R,S)-bróm-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín vzorca VI

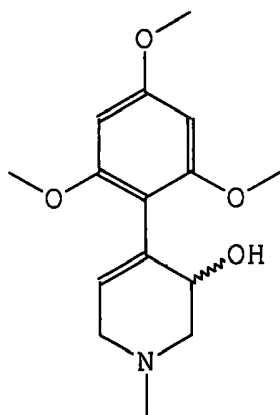


(VI)

a prípadne sa na odstránenie vznikajúcej reakčnej vody prídáva ešte acetanhydrid,

- d₁) zlúčenina vzorca VI sa vmiešaním reakčného roztoku do vhodného organického rozpúšťadla najskôr izoluje ako tuhá látka a potom sa získaný produkt zmieša s vodou a miešaním pri teplote v rozsahu od 50 °C do 100 °C sa prevádza na

3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín vzorca VII

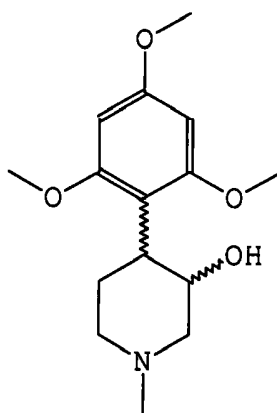


(VII)

alebo sa

- d₂) reakčná zmes, ktorá obsahuje zlúčeninu vzorca VI, priamo zmieša s vodou a miešaním pri teplote v rozsahu od 50 °C do 100 °C sa prevádza na 3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín vzorca VII, a
- d₃) podľa d₁), prípadne d₂) získané reakčné zmesi sa ochladia, prípadne ďalej zriedia vodou a pri teplote v rozsahu od 0 °C do 30 °C sa prídavkom vodnej alkálie upraví hodnota pH vyššiu než 12, pričom sa 3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín vzorca VII vylúči, získaný surový produkt sa odsaje a prípadne sa po prečistení opäť vyberie do zriedenej kyseliny chlorovodíkovej, prefiltruje sa a prípadne sa extrahuje s vodou nemiešateľným rozpúšťadlom a nakoniec sa vodná fáza prídavkom vodnej alkálie upraví na hodnotu pH vyššiu než 12, pričom sa vylúči 3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín vzorca VII, vylúčený produkt sa prípadne na ďalšie prečistenie vymiešava s jedným alebo viacerými vhodnými organickými rozpúšťadlami alebo aj so zmesami týchto rozpúšťadiel, a
- e₁) získaný produkt vzorca VII sa vo vhodnom organickom rozpúšťadle alebo aj zmesi týchto rozpúšťadiel katalyticky hydro-

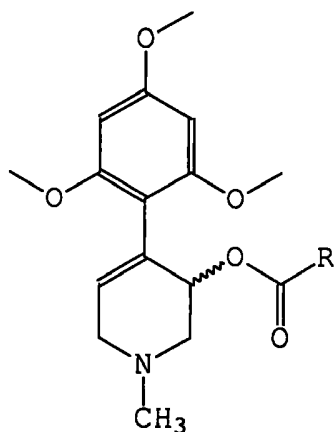
genuje s vhodným katalyzátorom na racemický 3,4-*cis*-alkohol vzorca VIII



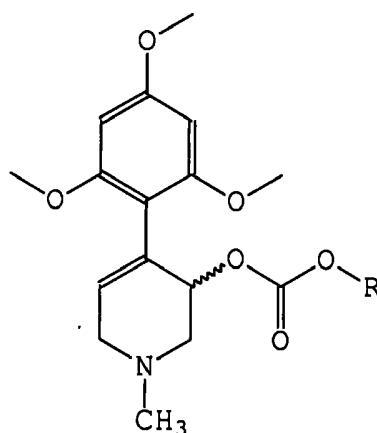
(VIII)

pričom pri redukcii prípadne v malom množstve vznikajúci *trans*-3,4-alkohol sa môže odstrániť kryštalizáciou z vhodných rozpúšťadiel, alebo sa

- e₂) na hydrogenáciu použijú zo zlúčeniny vzorca VII ľahko dostupné estery všeobecného vzorca IXa alebo karbonáty všeobecného vzorca IXb



(IXa)

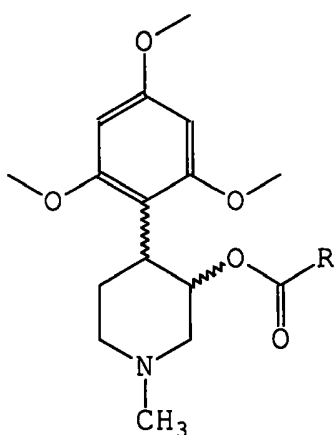


(IXb)

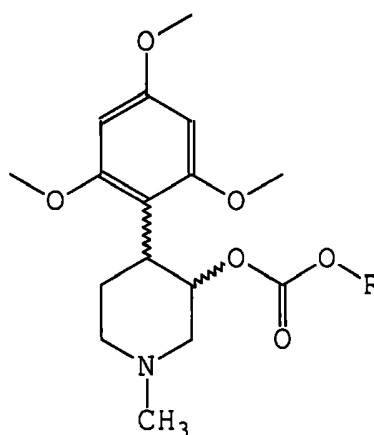
v ktorých R znamená alkylovú skupinu s 1 až 16 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej a s 1 až 16 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka a vo vzorci IXa znamená ďalej karboxyalkylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,

čím sa získajú zlúčeniny všeobecného vzorca Xa, prípadne všeobecného vzorca Xb, z ktorých sa môže známymi spôsobmi uvoľniť zlúčenina vzorca VIII, a

- f₁) známym štiepením racemátov vhodnými pomocnými chirálnymi činidlami sa zo zlúčeniny vzorca VIII získa cis-alkohol vzorca II bez enantiomérov, alebo sa
- f₂) štiepenie racemátov uskutočňuje zlúčeninami všeobecných vzorcov Xa alebo Xb



(Xa)



(Xb)

v ktorých R znamená alkylovú skupinu s 1 až 16 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej a s 1 až 16 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka a vo vzorci Xa znamená ďalej karboxyalkylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,

a tie sa potom známymi spôsobmi prevádzajú na zlúčeninu vzorca II,

pričom poradie reakčných stupňov e) a f) sa môže zameniť, t. j., štiepenie racemátov sa môže realizovať už na stupni alylalkoholu vzorca VII alebo z neho získaných zlúčenín vzorca IXa prípadne IXb.

2. Hydrobromid 3(R,S)-bróm-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydroypyridínu vzorca VI.

3. 3(R,S)-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydroypyridín vzorca VII.

4. Použitie (-)-*cis*-3-hydroxy-1-metyl-4-(2,4,6-trimetoxyfenyl)piperidínu vzorca II na výrobu flavopiridolu vzorca I.