



(12) **BREVET DE INVENȚIE CORECTAT**

(15) Informația corectată:

Versiunea corectată nr. (W1B1)

Coduri INID, cu text corectat:

Pagini cu corectură: **pg. 2**, rd. 6; **pg. 2**, rd. 20; **pg. 3**, rd. 9; **pg. 30**, rd. 43; **pg. 30**, rd. 46;  
**pg. 31**, rd. 48; **pg. 33**, rd. 17; **pg. 34**, rd. 2

(48) Corectură menționată în BOPI nr. 3 din data **28.03.2014**

(21) Nr. cerere: **21.02.2002**

(22) Data de depozit: **21.02.2002**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28.03.2014** BOPI nr. 3/2014

(30) Prioritate:

**21.02.2001 JP 2001-45430;**  
**05.10.2001 JP 2001-309322**

(41) Data publicării cererii:

**28.05.2004** BOPI nr. 5/2004

(86) Cerere internațională PCT:

Nr. **JP 2002/01538**

(87) Publicare internațională:

Nr. **WO 02/066416 A1 29.08.2002**

(73) Titular:

• **KABUSHIKI KAISHA YAKULT HONSHA,**  
1-19 HIGASHISHINBASHI 1-CHOME,  
MINATO-KU, TOKYO, JP

(72) Inventatori:

• **OGAWA TAKANORI,** C/O KABUSHIKI  
KAISHA YAKULT HONSHA, 1-19,  
HIGASHISHINBASHI 1-CHOME,  
MINATO-KU, TOKYO, JP;

• **NISHIYAMA HIROYUKI,** C/O KABUSHIKI  
KAISHA YAKULT HONSHA, 1-19,  
HIGASHISHINBASHI 1-CHOME,  
MINATO-KU, TOKYO, JP;  
• **UCHIDA MIYUKI,** C/O KABUSHIKI KAISHA  
YAKULT HONSHA, 1-19,  
HIGASHISHINBASHI 1-CHOME,  
MINATO-KU, TOKYO, JP;  
• **SAWADA SEIGO,** C/O KABUSHIKI  
KAISHA YAKULT HONSHA, 1-19,  
HIGASHISHINBASHI 1-CHOME,  
MINATO-KU, TOKYO, JP

(74) Mandatar:

**ROMINVENT S.A.,**  
STR. ERMIL PANGRATTI, NR. 35,  
SECTOR 1, BUCUREȘTI

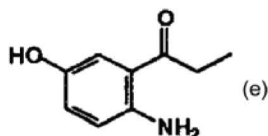
(56) Documente din stadiul tehnicii:

**US 5391745**

(54) **PROCEDEU PENTRU PREPARAREA 2'-AMINO-5'-HIDROXI-PROPIOFENONEI**

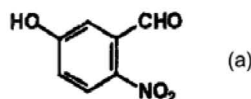
(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu pentru prepararea de 2'-amino-5'-hidroxipropiofenonă, având formula (e):



pentru sinteza de analogi de camptotecin pornind de la

compusul cu formula (a).



Revendicări: 7



# RO 122639 B9

1 Invenția se referă la un procedeu pentru prepararea 2'-amino-5'-hidroxipropiofenonei  
care poate fi utilizată la sinteza de analogi de camptotecin. Mai specific, invenția se referă  
3 la un procedeu pentru prepararea intermediarului 2'-amino-5'-hidroxipropiofenonă implicat  
în sinteza analogilor de camptotecin care au activitate antitumorală.

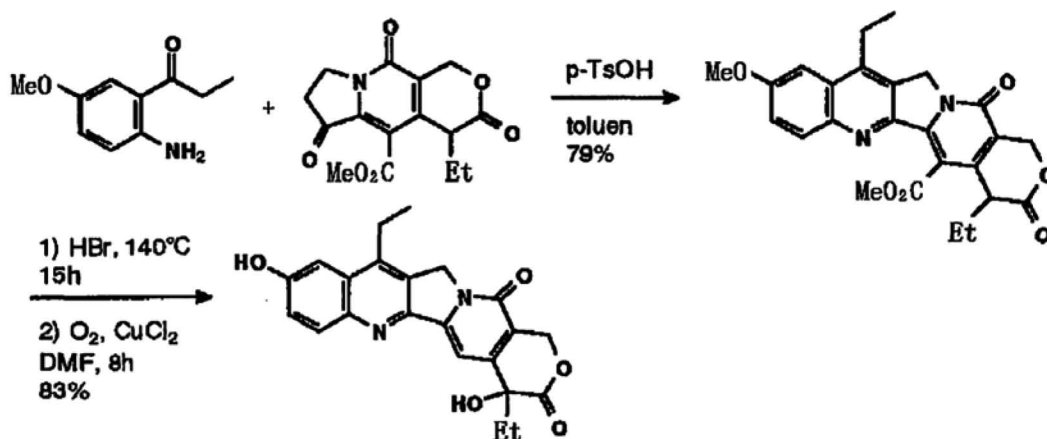
5 Camptotecinul (numit în continuare CPT), izolat din scoarță de copac, rădăcini, fructe,  
frunze și altele asemenea provenite din *Camptotheca acuminata* cu origine în China, este un  
7 alcaloid pentaciclic și este cunoscut ca prezentând activitate antitumorală prin inhibarea  
sintezei acizilor nucleici. Între timp, în ceea ce privește derivatul de camptotecin s-a  
9 evidențiat faptul că induce, ca efect secundar, diaree și altele asemenea (Gann to Kagaku  
Ryohou 17, p.115 - 120, 1990), rămânând astfel problema cauzării de tulburări în tractul gas  
11 trointestinal și, în consecință, au fost studiate diverse tipuri de derivați pentru a reduce toxi  
citatea, pentru a crește efectul ș. a.m.d.

13 Astfel, inventatorii au raportat deja clorhidratul de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]  
carboniloxicamptotecin-trihidrat (numit în continuare CPT-11), derivat semisintetic al CPT solubil  
15 în apă, ca un compus cu toxicitate redusă în comparație cu CPT, acesta fiind în prezent larg  
folosit ca agent antitumoral (denumire generală: clorhidrat de irinotecan).

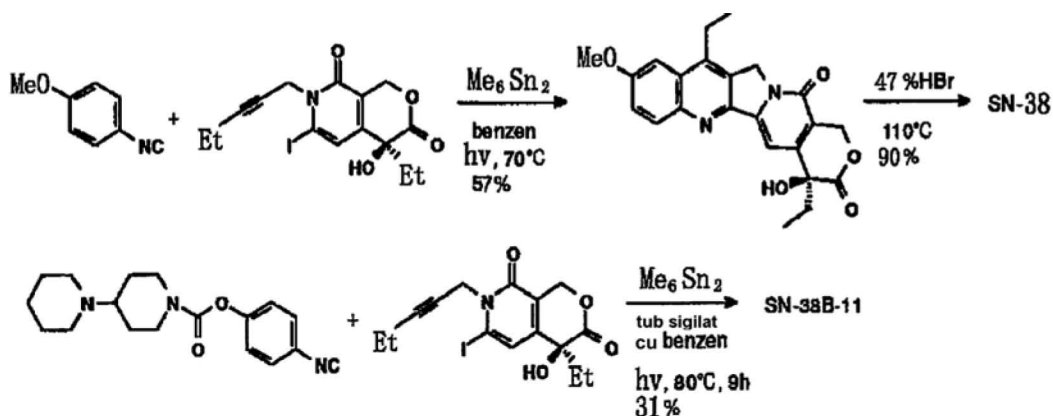
17 Analogii de camptotecin cum ar fi CPT-11 se pot obține prin modificarea chimică a  
CPT obținut din materiale naturale.

19 Cu toate acestea, datorită cantității extrem de reduse de CPT obținut din materiale  
naturale cum ar fi *Camptotheca acuminata*, ca materie primă, se anticipează că, în conformi  
21 tate cu cererea crescândă de CPT-11, care este un derivat folositor, și altele asemenea, o  
rezervă suficientă de CPT devine dificil de acumulat, în ciuda măsurii luate pentru a asigura  
23 materia primă, cum ar fi plantarea de arbori. Cu toate că sinteza totală este și ea studiată,  
în prezent aceasta nu este încă folosită în practică.

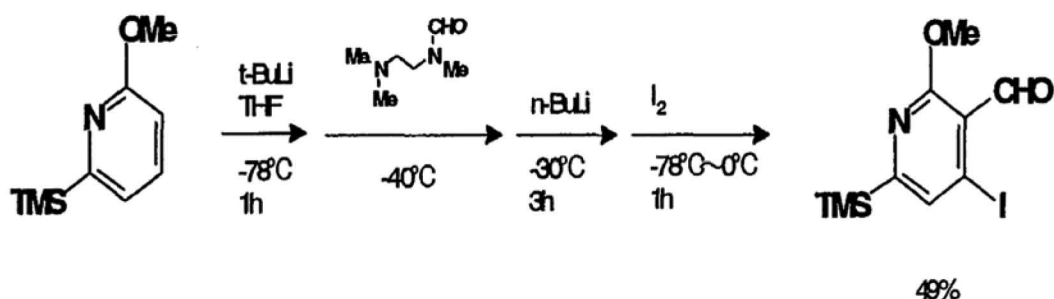
25 Ca procedeu de sinteză totală, este cunoscută metoda Shen W. și colab., reprezentată  
de schema de reacție de mai jos prin reacția Friedländer a aminopropiofenonei și cetonei  
27 triciclice (*J. Org. Chem*, 1993, 58, 611-617, „*Concise Total Syntheses of dl-Camptothecin and  
Related Anticancer Drugs*”), dar există totuși probleme legate de fazele greoaie, randamentele  
29 insuficiente și de faptul că este sintetizat doar racematul.



43 Între timp, cu toate că Curran D.P. și colab. au realizat o sinteză totală prin metoda  
ce folosește o ciclizare radicală în cascadă a arilizonitrilului și a iodopiridonei, reprezentată  
45 prin schema de reacție de mai jos (*Chem. Eur. J.* 1998, 4, 67 - 83 „*A General Synthetic  
Approach to the(20S) - Camptothecin Family of Antitumor Agents by a Regiocontrolled  
Cascade Radical Cyclization of Aryl Isonitriles*”), sunt evidențiate probleme referitoare la ran  
47 damentul reacției de ciclizare care nu este suficient și este necesară deprotejarea grupării  
protectoare, după ciclizare.



În plus, Curran D. P. și colab. au sintetizat 4-iodo-2-metoxi-6-trimetilsililpiridin-3-carbaldehida ca intermediar în sinteza părții cetonice tricyclice a analogilor CPT, conform schemei de mai jos,

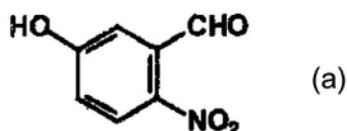


Josien H; Ko S.-B.; Bom D.; Curran D.P. *Chem Eur J.* 1998, 4, Nr. 1, 67.

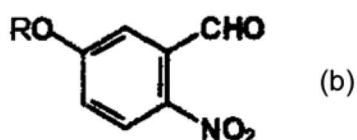
Această metodă este deosebit de periculoasă din cauza necesității folosirii, în cantități industriale mari, de t-BuLi care este ușor inflamabil și a folosirii ca temperatură de reacție a unei temperaturi de  $-78^{\circ}\text{C}$ , aceasta făcând imposibilă mărirea dimensiunii șarjei. Mai mult, fiindcă necesită un control complicat al temperaturii în sistemul total de reacție, acesta nu reprezintă un sistem de reacție practicabil industrial.

Problema tehnică pe care urmărește să o rezolve prezenta invenție este de a furniza un intermediar corespunzător sistemului ciclic condensat -AB din structura camptotecinului, și anume de asigura obținerea de 2'-amino-5'-hidroxipropiofenonă prin variante de procedeu alternative mult mai eficiente.

Un prim obiect al invenției îl reprezintă un procedeu pentru prepararea de 2'-amino-5'-hidroxipropiofenonă pentru sinteza de analogi de camptotecin, unde din compusul (a):



este produs compusul (b);

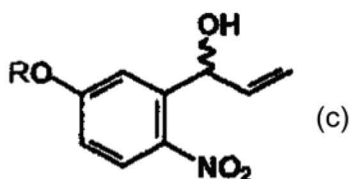


# RO 122639 B9

1 prin amestecarea compusului (a) cu un reactiv de benzilare și o bază, și agitarea acestui  
amestec în solvent sub reflux;

3 și din compusul (b) este produs compusul (c):

5



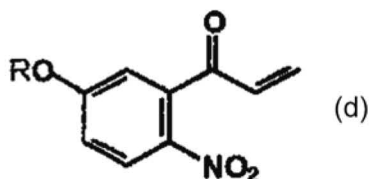
7

9

prin picurare de reactiv Grignard în compusul (b) sub atmosferă de gaz inert;

11 și din compusul (c) este produs compusul (d):

13



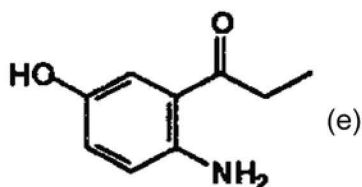
15

17

prin amestecarea compusului (c) cu un agent de oxidare și agitarea amestecului;

19 și din compusul (d) este produs compusul (e):

21



23

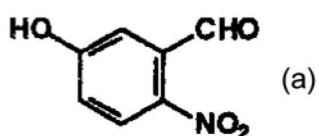
25

prin reducerea catalitică a compusului (d),

27 unde R este o grupare benzil.

29 Un al doilea obiect al invenției îl reprezintă o a doua variantă de procedeu pentru  
prepararea de 2'-amino-5'-hidroxipropiofenonă pentru sinteza de analogi de camptotecin, în  
care din compusul (a):

31

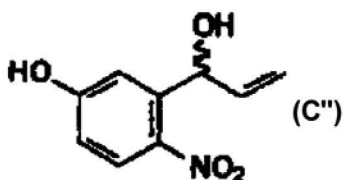


33

35

este produs compusul (c''):

37



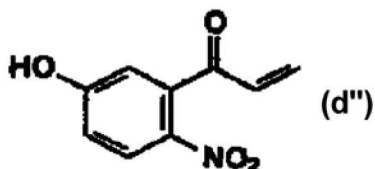
39

41

prin picurare de reactiv Grignard în compusul (a) sub atmosferă de gaz inert;

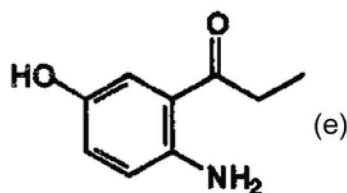
43 și din compusul (c'') este produs compusul (d''):

45



47

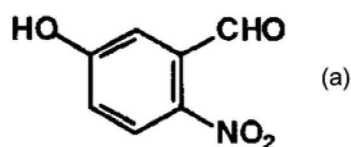
prin amestecarea compusului (c'') cu un agent de oxidare și agitarea amestecului; și din compusul (d'') este produs compusul (e):



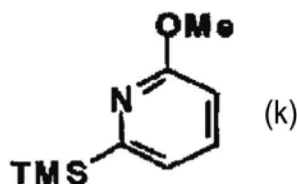
prin reducerea catalitică a compusului (d'').

Invenția își propune să asigure într-un mod eficient CPT, care reprezintă materie primă pentru clorhidratul de irinotecan și pentru diferite tipuri de derivați ai camptotecinului și analogi de camptotecin, cum ar fi 7-etil-10-hidroxicamptotecin care reprezintă un intermediar cheie al sintezei clorhidratului de irinotecan, printr-o sinteză practic totală. În mod particular, un obiect al invenției este acela de a obține prin sinteză un intermediar corespunzător sistemului ciclic condensat -AB din structura camptotecinului și, respectiv, un intermediar corespunzător sistemului ciclic condensat -CDE iar apoi să se obțină prin sinteză analogi de camptotecin, folosind acești intermediari.

Având în vedere aceste circumstanțe, inventatorii au efectuat o cercetare elaborată și, ca urmare, în ceea ce privește sistemul ciclic condensat -AB, au realizat compusul (a) (5-hidroxi-2-nitrobenzaldehydă):

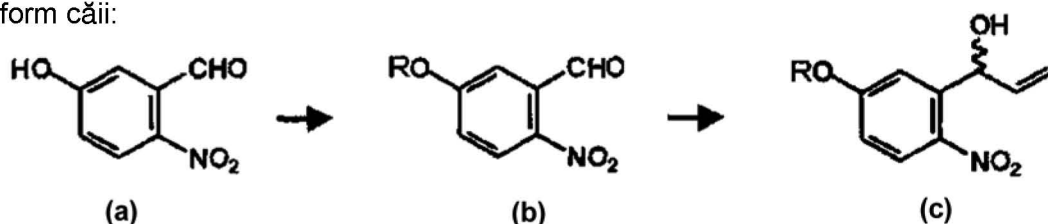


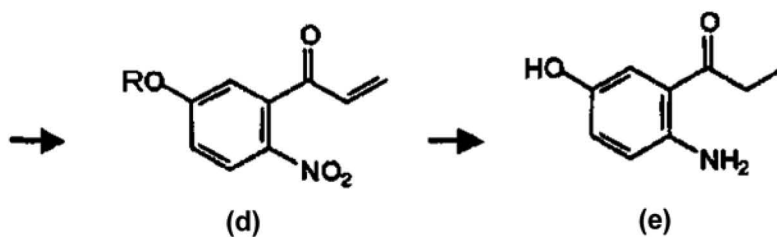
o materie primă, și au identificat o cale de a furniza CPT și derivați ai acestuia într-un mod stabil, printr-o preparare eficientă a 2'-amino-5'-hidroxipropiofenonei corespunzătoare părții sistemului ciclic condensat -AB din structura CPT iar, corespunzător sistemului ciclic condensat -CDE, pornind de la compusul (k) (2-metoxi-6-trimetilsililpiridină (MTP)):



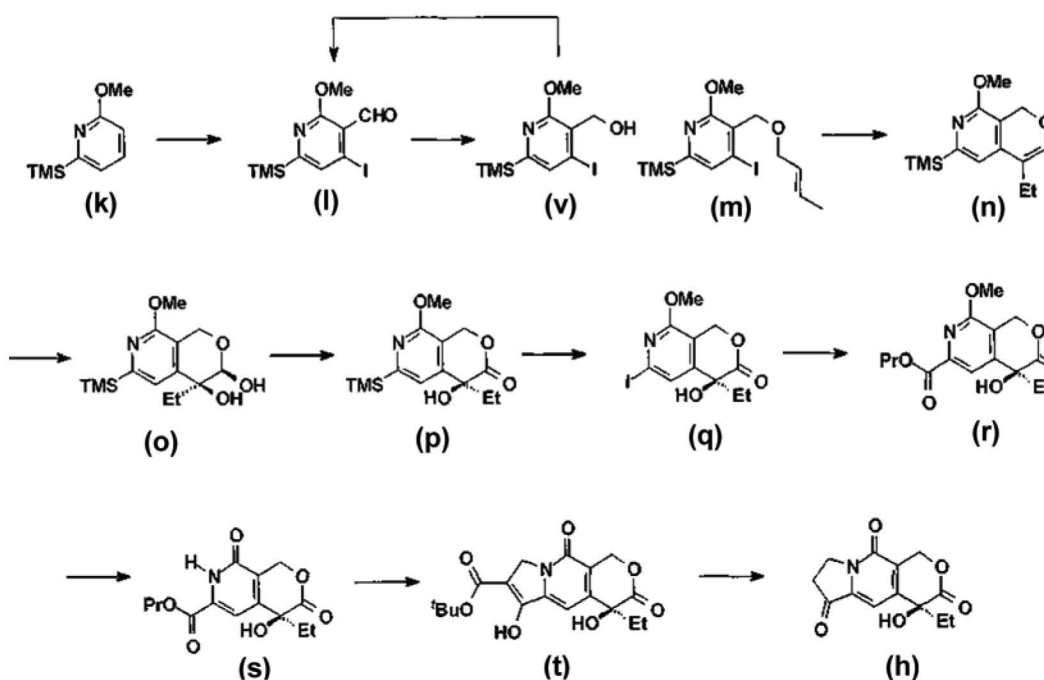
(în care TMS reprezintă o grupare trimetilsilil și Me reprezintă o grupare metil), au identificat o cale de a asigura CPT și derivați ai acestuia, într-un mod stabil, printr-o preparare eficientă a cetonei triciclice corespunzătoare sistemului ciclic condensat -CDE din structura CPT, și au stabilit un procedeu de sinteză totală pentru analogi de CPT printr-o combinație adecvată a acestor căi, fără a folosi materiale naturale, finalizând astfel invenția.

În mod specific, invenția se referă la un procedeu pentru prepararea de 2'-amino-5'-hidroxipropiofenonă corespunzând sistemului ciclic condensat -AB din structura CPT, conform căii:



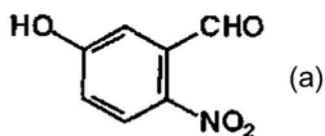


9 (în care R reprezintă o grupare protectoare), precum și la un procedeu de sinteză totală a  
 11 analogilor de CPT, prin combinarea adecvată a unui procedeu pentru cetona triciclică corespunzând  
 13 sistemului ciclic condensat -CDE din structura CPT, cuprinzând în mod particular sinteza 3-formil-  
 4-iodo-2-metoxi-6-trimetilsililpiridinei (compus (l)) din 2-metoxi-6-trimetilsililpiridină (compus  
 15 (k)) sau 3-hidroxi-4-iodo-2-metoxi-6-trimetilsililpiridină (compus (v)), prin îmbunătățirea  
 și optimizarea unui procedeu conform căii de sinteză:



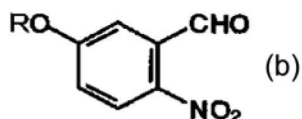
33 (în care TMS este o grupare trimetilsilil, Me este o grupare metil, Et este o grupare etil, Pr  
 este o grupare propil și <sup>t</sup>Bu este o grupare *t*-butil), stabilită pe baza căii Curran (Josien, H.;  
 35 Ko, S. B.; Bom, D.; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* 1998, 4 67-83) și calea Pharmacia & Upjohn  
 (numită în continuare calea P&U; Heneger, K. E.; Ashford, S. W.; Baughman, T. A.; Sih, J.  
 37 C; Gu, R. L. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6588-6597), care reprezintă căi de sinteză deja  
 cunoscute. Mai mult, deoarece compusul (v) este un produs secundar ce apare în procesul  
 39 de sinteză al 3-(2-buteniloximetil)-4-iodo-2-metoxi-6-trimetilsililpiridinei (compus (m)), în  
 calea de sinteză descrisă anterior compusul (l) este descris în fluxul reacției.

41 În particular, invenția se referă la un procedeu pentru prepararea 2'-amino-5'-  
 hidroxipropiofenonei pentru sinteza de analogi de camptotecin, în care din compusul (a):

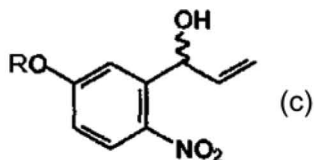


# RO 122639 B9

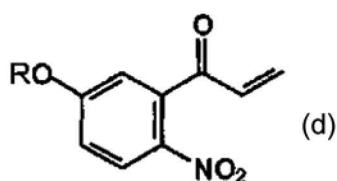
este produs compusul (b);



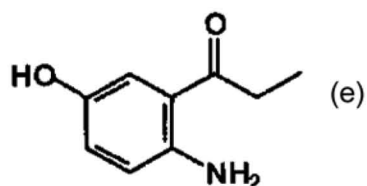
și din compusul (b) este produs compusul (c):



și din compusul (c) este produs compusul (d):



și din compusul (d) este produs compusul (e):



unde R este o grupare protectoare care poate fi deprotejată printr-o reducere catalitică.

De asemenea, invenția se referă la procedeul descris anterior, în care gruparea protectoare care poate fi deprotejată printr-o reducere catalitică este o grupare benzil.

Mai mult, invenția se referă la procedeul descris anterior, care conține una sau mai multe etape selectate din grupul alcătuit din:

(1) o etapă pentru obținerea compusului (b), amestecând compusul (a), un reactiv de benzilare și o bază și, agitând amestecul respectiv în solvent sub reflux;

(2) o etapă pentru obținerea compusului (c) prin picurare de reactiv Grignard în compusul (b) în condiții de atmosferă de gaz inert;

(3) o etapă pentru obținerea compusului (d) amestecând compusul (c) și un agent de oxidare și agitând amestecul;

(4) o etapă pentru obținerea compusului (e) printr-o reducere catalitică a compusului (d).

În continuare, invenția se referă la procedeul descris anterior, în care în etapa (1) solventul este dimetilformamidă.

Invenția se referă, de asemenea, la procedeul descris anterior, în care în etapa (2) reactivul Grignard este bromură de vinil magneziu.

În continuare, invenția se referă la procedeul descris anterior, în care în etapa (3) agentul de oxidare este reactivul Jones, dioxid de mangan sau TEMPO-(2,2,6,6-tetra metilpiperidină-1-oxil)-hipoclorit de sodiu.

# RO 122639 B9

1 De asemenea, invenția se referă la compusul reprezentat prin formula (c'):



(în care Bn este o grupare benzil.).

9 Mai departe, invenția se referă la compusul reprezentat de formula (d'):

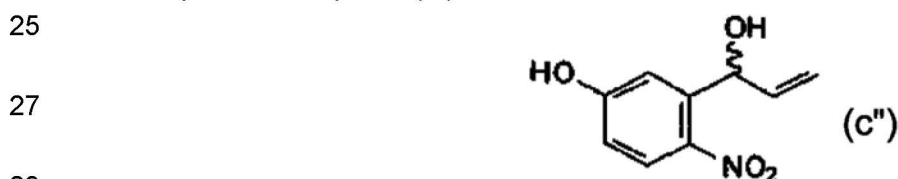


(în care Bn este o grupare benzil).

17 De asemenea, invenția se referă la un procedeu pentru prepararea de 2'-amino-5'-hidroxipropiopfenonă, pentru sinteza de analogi de camptotecin, în care din compusul (a):



este produs compusul (c''):



și din compusul (c'') este produs compusul (d''):



și din compusul (d'') este produs compusul (e):



43 În continuare, invenția se referă la procedeul descris anterior, care conține una sau mai multe etape selectate din grupul format din:

45 (1) o etapă pentru obținerea compusului (c'') prin picurarea reactivului Grignard în compusul (a) în condiții de atmosferă de gaz inert;

47 (2) o etapă pentru obținerea compusului (d'') amestecând compusul (c'') și un agent de oxidare și agitând amestecul; și

# RO 122639 B9

(3) o etapă pentru obținerea compusului (e) prin reducerea catalitică a compusului (d"). 1

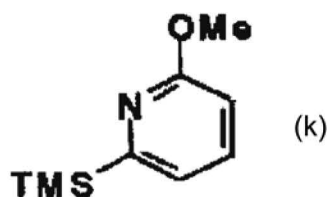
De asemenea, invenția se referă la procedeul descris anterior, în care în etapa (1) reactivul Grignard este bromură de vinil magneziu. 3

Mai departe, invenția se referă la procedeul descris anterior, în care, în etapa (2), agentul de oxidare este reactiv Jones, bioxid de mangan sau TEMPO-hipoclorit de sodiu. 5

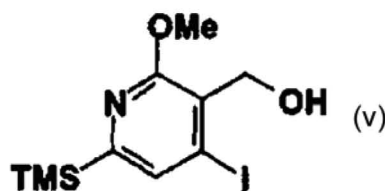
Invenția se referă, de asemenea, la utilizarea 2'-amino-5'-hidroxipropiofenonei, care este obținută prin procedeul descris anterior la prepararea analogilor de camptotecin. 7

În plus, invenția se referă la un procedeu pentru prepararea analogilor de camptotecin cuprinzând reacția dintre 2'-amino-5'-hidroxipropiofenonă, obținută prin procedeul descris anterior, și o cetonă triciclică. 9

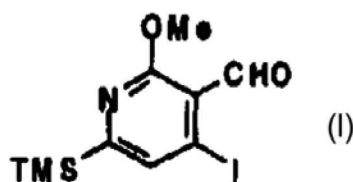
De asemenea, invenția prevede un procedeu pentru prepararea cetonei triciclice pentru sinteza analogilor de camptotecin, unde din compusul (k): 13



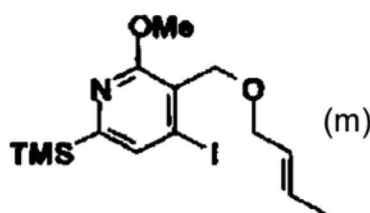
(în care TMS este o grupare trimetilsilil și Me este o grupare metil), sau din compusul (v): 21



(în care TMS este o grupare trimetilsilil și Me este o grupare metil) este produs compusul (l): 29



(în care TMS este o grupare trimetilsilil și Me este o grupare metil); și din compusul (l) este produs compusul (m): 31



# RO 122639 B9

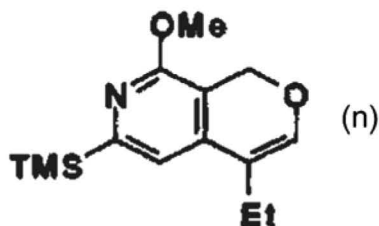
1 (în care TMS este o grupare trimetilsilil și Me este o grupare metil); și din compusul (m) este  
3 produs compusul (n):

3

5

7

9

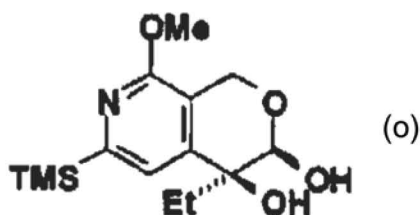


11 (în care TMS este o grupare trimetilsilil, Me este o grupare metil și Et este o grupare etil) și  
13 din compusul (n) este produs compusul (o):

13

15

17



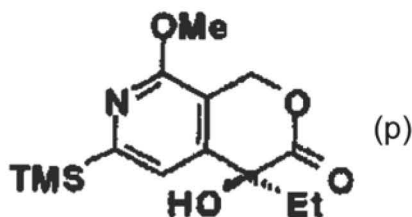
19 (în care TMS este o grupare trimetilsilil, Me este o grupare metil și Et este o grupare etil); și  
21 din compusul (o) este produs compusul (p):

21

23

25

27



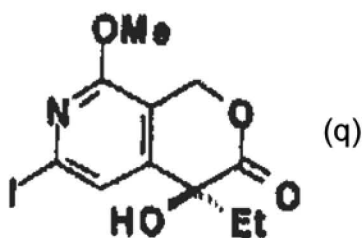
29 (în care TMS este o grupare trimetilsilil, Me este o grupare metil și Et este o grupare etil); și  
31 din compusul (p) este produs compusul (q):

31

33

35

37



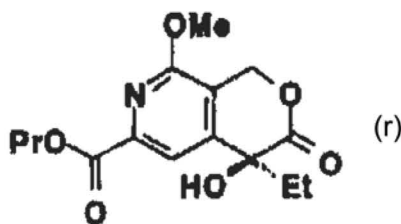
39 (în care Me este o grupare metil și Et este o grupare etil) și din compusul (q) este produs  
41 compusul (r):

41

43

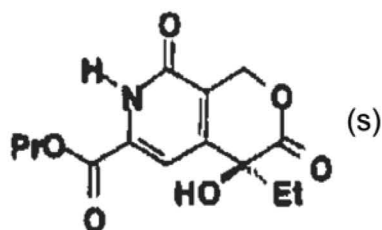
45

47

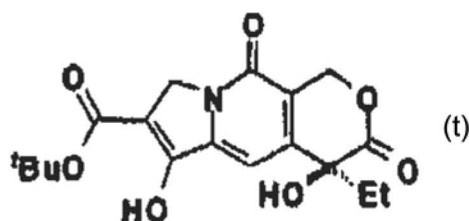


# RO 122639 B9

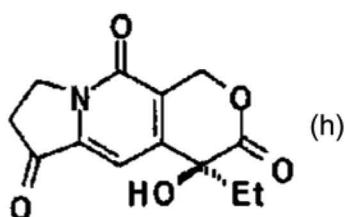
(în care Me este o grupare metil, Et este o grupare etil, și Pr este o grupare propil) și din compusul (r) este produs compusul (s):



(în care Et este o grupare etil, și Pr este o grupare propil); și din compusul (s) este produs compusul (t):



(în care Et este o grupare etil, și <sup>t</sup>Bu este o grupare *t*-butil.); și din compusul (t) este produs compusul (h):



(în care Et este o grupare etil); și care conține una sau mai multe etape selectate din grupul format din:

(1) o etapă pentru obținerea compusului (l) amestecând compusul (k), un agent care conține litium, un reactiv de formilare și un reactiv de iodare;

(2) o etapă pentru obținerea compusului (m) amestecând compusul (l), alcool crotilic, trietilsilan și un acid, acest amestec reacționând fără folosirea unui solvent;

(3) o etapă pentru obținerea compusului (l) amestecând compusul (v), un produs secundar din etapa (2), cu un agent de oxidare și o bază;

(4) o etapă pentru obținerea compusului (n) prin amestercarea compusului (m) cu un catalizator de paladiu, o bază și un catalizator de transfer de fază, urmată de refluxarea acestui amestec în solvent;

(5) o etapă pentru obținerea compusului (o) amestecând compusul (n), un catalizator de osmiu, un agent de co-oxidare, o bază și un reactiv asimetric;

(6) o etapă pentru obținerea compusului (p) amestecând compusul (o), o bază și iod, și refluxarea acestui amestec într-un amestec lichid de alcool și apă;

(7) o etapă pentru obținerea compusului (q) amestecând compusul (p) și reactiv de desililare-iodare;

(8) o etapă pentru obținerea compusului (r) amestecând compusul (q), un catalizator de paladiu și o bază, și reacționând acest amestec în 1-propanol, în atmosferă de monoxid de carbon gazos;

# RO 122639 B9

1 (9) o etapă pentru obținerea compusului (s) amestecând compusul (r) și un reactiv  
de demetilare, și reacționând amestecul la temperatura camerei;

3 (10) o etapă pentru obținerea compusului (t) prin reacția compusului (s) în prezența  
acrilatului de *t*-butil și a unei baze.

5 Mai departe, invenția se referă la procedeul descris anterior în care în etapa (1)  
agentul care conține litiu este *n*-butil litiu.

7 De asemenea, invenția se referă la procedeul descris anterior în care în etapa (1)  
temperatura de reacție este constantă și cuprinsă între -30°C și -40°C.

9 Mai departe, invenția se referă la procedeul descris anterior în care în etapa (3)  
agentul de oxidare este TEMPO-hipoclorit de sodiu.

11 De asemenea, invenția se referă la procedeul descris anterior în care în etapa (4)  
baza este carbonat de potasiu sau N,N-diizopropiletilamină.

13 Mai departe, invenția se referă la procedeul descris anterior în care în etapa (4)  
solventul este tetrahidrofuran sau un amestec lichid de diizopropileter-acetonitril în apă.

15 De asemenea, invenția se referă la procedeul descris anterior, în care în etapa (5)  
catalizatorul de osmiu este osmiat de potasiu (VI).

17 Mai departe, invenția se referă la procedeul descris anterior, în care în etapa (6) iodul  
se utilizează în raport de 4 echivalenți față de compusul (o).

19 De asemenea, invenția se referă la procedeul descris anterior, în care în etapa (7)  
reactivul de desililare-iodare este trifluoracetat de argint-iod sau iodură de N-clorosuccinimidă  
21 de sodiu.

Mai departe, invenția se referă la procedeul descris anterior, în care compusul q este  
23 purificat chimic prin etape de purificare cuprinzând o etapă pentru adăugarea produsului de  
reacție, obținut în etapa de obținere a compusului (q) din compusul (p), la o soluție apoasă  
25 alcalină și, pentru amestecare; o etapă pentru adăugarea unui solvent organic și ameste  
care, urmată de îndepărtarea stratului organic și; o etapă pentru obținerea stratului apos acid  
27 și extracția cu solvent organic.

29 De asemenea, invenția se referă la procedeul descris anterior, în care soluția alcalină  
apoasă este o soluție apoasă de hidroxid de sodiu.

31 Mai departe, invenția se referă la procedeul descris anterior, în care solventul organic  
este cloroform.

33 De asemenea, invenția prezintă procedeul descris anterior, în care compusul (q) este  
purificat optic prin etape de purificare care cuprind o etapă pentru dizolvarea produsului de  
reacție obținut în etapa de obținere a compusului (q) din compusul (p) într-un solvent cu  
35 polaritate mare, urmată de stratificare cu un solvent cu polaritate scăzută și apoi de o etapă  
pentru filtrarea precipitatului, care este urmată de concentrarea filtratului până la uscare sub  
37 presiune redusă.

39 În continuare, invenția se referă la procedeul descris anterior, în care solventul cu  
polaritate ridicată este cloroformul.

41 De asemenea, invenția se referă la procedeul descris anterior, în care solventul cu  
polaritate scăzută este *n*-hexan.

43 În continuare, invenția se referă la procedeul descris anterior, în care în etapa (10)  
baza este carbonat de potasiu.

45 De asemenea, invenția se referă la folosirea cetonei tricyclice obținute prin procedeul  
descriș anterior pentru prepararea analogilor de camptotecin.

47 Mai departe, invenția se referă la procedeul pentru prepararea analogilor de  
camptotecin în care cetona tricyclică obținută prin procedeul descriș anterior reacționează cu  
2'-amino-5'-hidroxipropiofenonă.

# RO 122639 B9

De asemenea, invenția se referă la procedeul descris anterior, în care 2'-amino-5'-hidroxi propiofenona este 2'-amino-5'-hidroxipropiofenona obținută prin procedeul descris anterior. 1

Mai departe, invenția se referă la procedeul descris anterior, în care cetona triciclică și 2'-amino-5'-hidroxipropiofenona sunt amestecate și acest amestec reacționează în atmosferă inertă. 3 5

Invenția face posibilă prepararea eficientă de 2'-amino-5'-hidroxipropiofenonei corespunzătoare sistemului ciclic condensat -AB care aparține structurii CPT, adoptând acești constituenți și face posibilă punerea în practică a unei sinteze totale de CPT. Suplimentar, în ceea ce privește compusul (c') și compusul (d') intermediari în procedeul conform invenției, nu se cunoaște încă cum pot fi sintetizați, și de aceea reprezintă compuși noi folositori. 7 9 11

Invenția face de asemenea posibilă efectuarea practică a unei sinteze asimetrice a compusului(șilor) prin adoptarea acestor constituenți, prin care structura compusului(șilor) devine parte a sistemului ciclic condensat -CDE (partea cetonică triciclică) din structura CPT. 13

În ceea ce privește sinteza de 2'-amino-5'-hidroxipropiofenonei corespunzătoare sistemului ciclic condensat -AB din structura CPT, un procedeu pentru prepararea 2'-amino-5'-hidroxipropiofenonei cuprinde una sau mai multe etape din următoarele: 15 17

(1) etapa pentru sinteza de 5-benziloxi-2-nitrobenzaldehydă (compusul (b')) din 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehydă (compusul (a)); 19

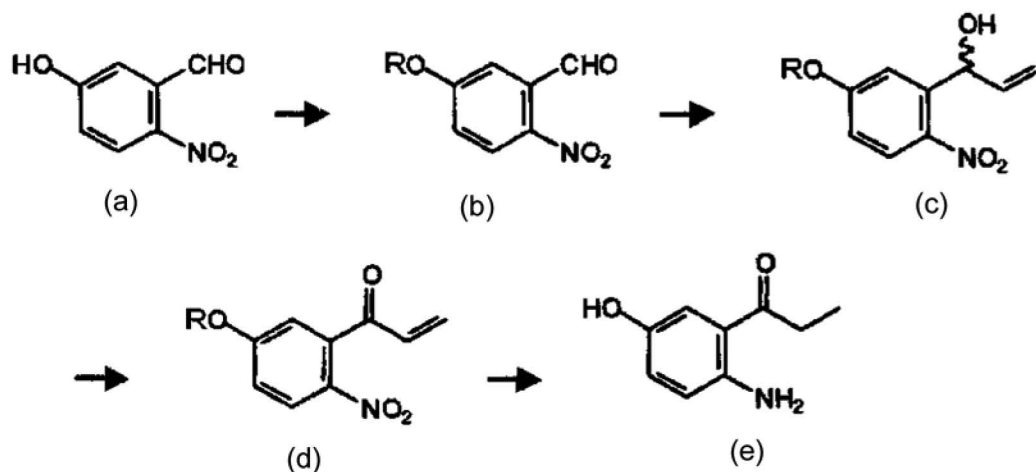
2-nitrobenzaldehydă (compusul (a));

(2) etapa pentru sinteza de 1-(5-benziloxi-2-nitrofenol)-2-propen-1-ol (compusul (c')) din compusul (b'); 21

(3) etapa pentru sinteza de 1-(5-benziloxi-2-nitrofenol)-2-propen-1-onă (compusul (d')) din compusul (c'); și 23

(4) etapa pentru sinteza de 2'-amino-5'-hidroxipropiofenonă (compusul (e)) din compusul (d'). 25

Ca o cale de sinteză tipică este prezentată calea de sinteză următoare: 27



(în care R este o grupare protectoare care poate fi deprotejată printr-o reducere catalitică). 41

În cadrul invenției, când R este o grupare protectoare care poate fi deprotejată printr-o reducere catalitică, aceasta nu este în mod special limitată la anumite grupe, dar exemple tipice sunt grupele protectoare de tip eter benzilic cum ar fi: benzil, metoxibenzil, 2,6-dimetilbenzil sau 4-nitrobenzil, și grupări protectoare de tip carbonat de benzil cum ar fi o grupare benziloxycarbonil, deși gruparea benzil este folosită în mod convenabil din considerații de cost ale reactivului. 43 45 47

# RO 122639 B9

1 Mai departe, în ceea ce privește compusul (a) ce reprezintă materia primă, care este  
2 sintetizat printr-o metodă cunoscută, convertit chimic dintr-un compus similar, izolat și purifi  
3 cat din diferite tipuri de materiale naturale, pot fi folosite și materiale naturale conținând  
4 compusul (a). Poate fi de asemenea folosit un reactiv care este disponibil comercial.

5 În cele ce urmează etapele de la (1) la (4) sunt explicate mai detaliat:

6 În etapa (1), compusul (a) este dizolvat sau suspendat în solvent, urmând apoi  
7 adăugarea unui reactiv de benzilare și a unei baze și încălzirea sub agitare pentru obținerea  
8 compusului (b).

9 Ca solvent se pot utiliza: N,N-dimetilformamidă (DMF), dimetilsulfoxid, cloroform,  
10 acetonitril, etanol, apă și alții asemenea, iar DMF este preferat în mod particular din consi  
11 derente de solubilitate și reactivitate.

12 Cantitatea folosită de DMF poate fi de trei sau de mai multe ori mai mare decât cea  
13 a compusului (a), de preferință între de 3 până la de 20 de ori mai mare.

14 Ca reactiv de benzilare poate fi utilizat în mod convenabil oricare, dacă este folosit  
15 în mod convențional. Exemple ilustrative sunt: clorură de benzil, bromură de benzil, iodură  
16 de benzil, fenildiazometan, carbonat de dibenzil și alții asemenea, și în particular poate fi  
17 utilizată în mod convenabil bromura de benzil.

18 Cantitatea folosită dintr-un reactiv de benzilare poate fi preparată în mod  
19 corespunzător în funcție de reactiv, deși în cazul folosirii clorurii de benzil, cantitatea este  
20 cuprinsă între 1 și 5 echivalenți față de cantitatea de compus (a), de preferință între 1 și 2  
21 echivalenți.

22 Ca bază poate fi folosită în mod convenabil oricare bază care este folosită în mod  
23 convențional. Exemple ilustrative sunt: carbonatul de potasiu, carbonatul de sodiu,  
24 carbonatul de cesiu, hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu și altele asemenea, și, în  
25 particular, poate fi folosit, în mod convenabil, carbonatul de potasiu.

26 Cantitatea de bază folosită poate fi preparată corespunzător în funcție de reactiv, deși  
27 în cazul folosirii, de exemplu, a carbonatului de potasiu se utilizează o cantitate cuprinsă între  
28 1 și 10 echivalenți față de cantitatea compusului (a), de preferință între 1 și 4 echivalenți.

29 Temperatura de încălzire este cuprinsă între 60 și 100°C, de preferință între 60 și 80°C.

30 În plus, timpul de reacție este cuprins între 0,5 și 24 h, de preferință între 1 și 20 h.

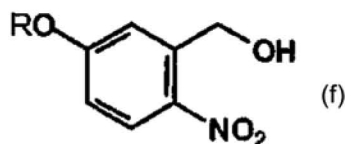
31 În etapa (2), compusul (c) este obținut prin picurarea reactivului Grignard în compusul  
32 (b), în condiții de atmosferă de gaz inert.

33 Ca gaz inert poate fi utilizat orice gaz inert, dacă acesta este un gaz nobil ca argon,  
34 heliu, neon, cripton, xenon, radon și altele asemenea, sau un gaz cu reactivitate scăzută ca  
35 azot iar, din considerații de preț, argonul și azotul sunt preferate în mod particular.

36 Ca reactiv Grignard poate fi folosit în mod convenabil orice reactiv Grignard care este  
37 utilizat în mod convențional. Exemple ilustrative sunt: bromura de vinil magneziu, clorura de  
38 vinil magneziu, iodura de vinil magneziu și altele asemenea, iar în particular se poate utiliza  
39 în mod convenabil bromura de vinil magneziu.

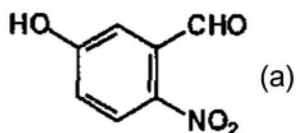
40 Cantitatea folosită de reactiv Grignard poate fi preparată în funcție de reactiv, deși  
41 în cazul, de exemplu, al bromurii de vinil magneziu, se utilizează 1 până la 2 echivalenți față  
42 de compusul (b), de preferință 1 până la 1,5 echivalenți.

43 Este posibilă sinteza compusului (c) dacă reactivul Grignard este picurat în soluția  
44 de compus (b), sau din contră dacă soluția de compus (b) este picurat în reactivul Grignard,  
45 deși pentru a reduce producerea de produs secundar (descriș mai jos drept compus (f))



# RO 122639 B9

- (în care R este o grupare protectoare care poate fi deprotejată printr-o reducere catalitică), este de preferat să se picure reactivul Grignard în soluția compusului (b). 1
- Cantitatea de solvent utilizat în reacție, de exemplu, tetrahidrofuran (numit în continuare THF) poate fi de 10 până la 100 de ori și, pentru a se reduce în mod special producerea de alcool, este de preferat o cantitate de 50 până la 100 de ori. 3
- De asemenea, de preferință, temperatura reacției nu este mai mare de 10°C și pentru a reduce în mod special producerea de alcool, este de preferat o temperatură cuprinsă între -78 și -40°C. 5
- În plus, timpul de reacție este cuprins între 0,1 și 3 h, și în mod particular este de preferat să fie cuprins între 0,5 și 1 h. 7
- În etapa (3), compusul (d) poate fi obținut amestecând compusul (c) cu un agent de oxidare și agitând amestecul. Ca agent de oxidare poate fi utilizat în mod convenabil orice agent care este folosit în mod convențional. Exemple ilustrative de asemenea agenți de oxidare sunt: dioxidul de mangan, Dess-Martin Periodinane, reactivul Jones ( $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4$ ), PCC, PDC, DMSO/clorură de oxalil/trietilamină (oxidarea Swern), TEMPO - hipoclorit de sodiu și alții asemenea și, în particular, de preferință poate fi folosit dioxidul de mangan, Dess-Martin Periodinane, reactivul Jones și TEMPO - hipoclorit de sodiu. 9
- Este de preferat ca reactivul de oxidare utilizat să fie preparat chiar înainte de folosire, și în cazul dioxidului de mangan, de exemplu, poate fi utilizat cu succes dioxidul de mangan preparat chiar înainte de folosire din permanganat de potasiu și sulfat de mangan. 11
- Cantitatea folosită de agent de oxidare poate fi preparată în mod corespunzător în funcție de reactiv, deși în cazul dioxidului de mangan, de exemplu, se utilizează o cantitate de 2 la de 50 de ori față de compusul (c), de preferință de 4 la de 10 ori. 13
- Ca solvent pot fi folosiți convenabil, de exemplu, cloroform, clorură de metil, acetat de etil, benzen, toluen și alții asemenea și, în particular, de preferință cloroform și clorură de metil. 15
- Cantitatea folosită de solvent este de 5 până la de 50 ori, de preferință de 10 la până la de 20 ori. 17
- În plus, timpul de reacție este de 1 până la 48 h, și în particular este de preferință de 1 la 18 h. 19
- În etapa (4), compusul (e) poate fi obținut printr-o reducere catalitică a compusului (d). 21
- Drept catalizator pentru reacția de reducere se pot folosi convenabil paladiu pe carbon, hidroxid de paladiu pe carbon, rodiu pe alumină și alții asemenea, și în particular sunt utilizați de preferință, paladiu pe carbon și hidroxid de paladiu pe carbon. 23
- Cantitatea de catalizator folosită pentru reacția de reducere este de 0,01 la 0,5 echivalenți față de cea a compusului (d), de preferință de 0,05 la 0,2. 25
- Ca solvent poate fi folosit orice solvent care este utilizat în mod convențional, deși acetatul de etil este de preferat din considerații de solubilitate. 27
- Cantitatea de solvent folosită este de 5 până la 50 ori, de preferință de 10 până la 20 ori. 29
- În plus, timpul de reacție este cuprins între 0,1 și 24 h și în particular, este de preferință cuprins între 1 și 3 h. 31
- Mai departe, în locul sintezei compusului (e) din compusul (a) prin etapele (1) la (4) descrise anterior, 33



# RO 122639 B9

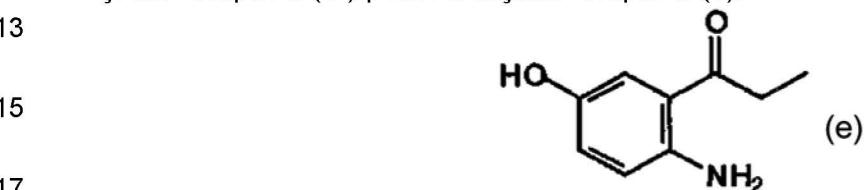
1 este obținut compusul (c''):



7 și din compusul (c'') este obținut compusul (d''):

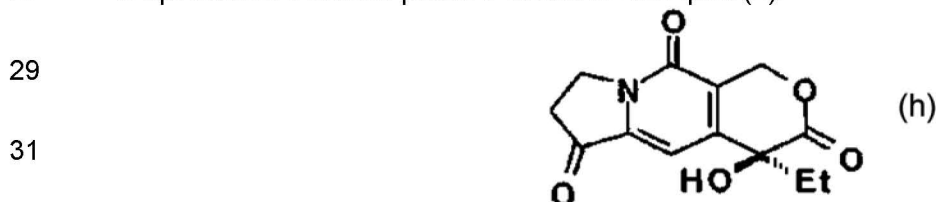


13 și din compusul (d'') poate fi obținut compusul (e):

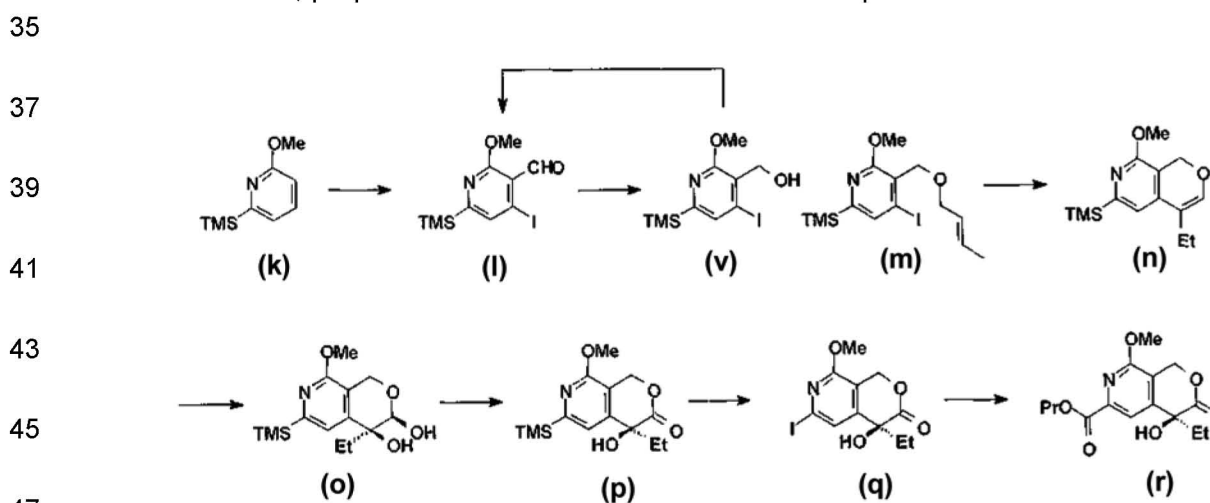


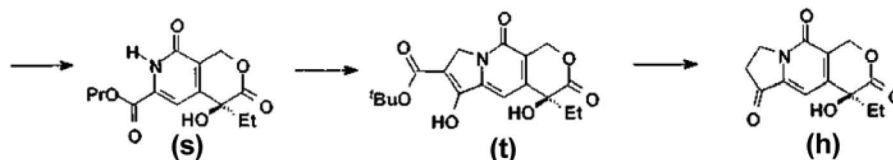
19 În această cale de sinteză compusul (c'') poate fi obținut prin picurarea reactivului  
 21 Grignard în compusul (a) în atmosferă inertă. Mai departe, compusul (d'') poate fi obținut  
 23 amestecând compusul (c'') și un agent de oxidare și agitând amestecul; iar compusul (e)  
 25 poate fi obținut printr-o reducere catalitică a compusului (d''). Aici reactivul Grignard și agen  
 27 tul de oxidare care pot fi folosiți sunt aceiași ca cei din etapele precedente (2) și (3). În  
 această cale de sinteză, din moment ce nu este folosită nici o grupare protectoare, sinteza  
 sistemului ciclic condensat -AB poate fi realizată simplu.

29 Mai departe, analogii de camptotecin pot fi preparați prin reacția compusului (e),  
 31 obținut în etapa (4) sau prin calea de sinteză descrisă mai sus, și o cetonă triciclică, deși  
 33 drept cetonă triciclică poate fi folosit un compus (h):



35 Referitor la sinteza sistemului ciclic condensat -CDE (partea cetonei triciclice) a  
 37 structurii CPT, prepararea cetonei triciclice este realizată prin calea de sinteză următoare:





(unde TMS este o grupare trimetilsilil, Me este o grupare metil, Et este o grupare etil, Pr este o grupare propil și <sup>t</sup>Bu este o grupare *t*-butil).

Drept compus (k) de pornire pentru calea de sinteză descrisă anterior se poate folosi acela sintetizat prin calea de sinteză Curran (Josien, H.; Ko, S. B.; Bom, D.; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* 1998, 4 67-83) menționată anterior, acela convertit chimic dintr-un compus similar izolat și purificat din diferite tipuri de materiale naturale, sau un material natural ca atare, care conține compusul (k).

Un procedeu de sinteză preferat pentru sinteza cetonei triciclice în calea de sinteză descrisă anterior conține una sau mai multe etape din cele 12 etape constând în:

(1) în etapa de sinteză a 4-iodo-2-metoxi-6-trimetilsilil-3-piridincarbaldehidei (denumită în continuare compusul (l)) din 2-metoxi-6-trimetilsililpiridină (denumită în continuare compusul (k)), *n*-butillitiu este folosit ca bază, iar reacția este realizată la o temperatură constantă cuprinsă între -30 și -40°C;

(2) în etapa de sinteză a 3-(2-buteniloximetil)-4-iodo-2-metoxi-6-trimetilsililpiridinei (denumită în continuare compusul (m)) din compusul (l), nu este folosit nici un solvent de reacție;

(3) în etapa de sinteză a compusului (l) din 3-hidroximetil-4-iodo-2-metoxi-6-trimetilsililpiridină (denumită în continuare compusul (v)), ca agent de oxidare este folosit TEMPO-hipoclorit de sodiu;

(4) în etapa de sinteză a 4-etil-8-metoxi-6-trimetilsilil-1H-pirano[3,4-c]piridinei (denumită în continuare compusul (n)) din compusul (m), ca solvent de reacție este folosit un amestec lichid de diizopropileter, acetonitril și apă, iar ca bază este folosită *N,N*-diizopropiletilamina;

(5) în etapa de sinteză a (S)-4-etil-3,4-dihidro-3,4-dihidroxi-8-metoxi-6-trimetilsilil-1H-pirano[3,4-c]piridinei (denumită în continuare compusul (o)) din compusul (n), drept catalizator pe bază de osmiu este utilizat osmiatul de potasiu(VI);

(6) în etapa de sinteză a (S)-4-etil-3,4-dihidro-4-hidroxi-8-metoxi-6-trimetilsilil-3-oxo-1H-pirano[3,4-c]piridinei (denumită în continuare compusul (p)) din compusul (o), amestecul de reacție este refluxat folosind iod (4 echivalenți);

(7) în etapa de sinteză a (S)-4-etil-3,4-dihidro-4-hidroxi-6-iodo-8-metoxi-3-oxo-1H-pirano[3,4-c]piridinei (denumită în continuare compusul (q)) din compusul (p), iodura de *N*-cloro succinimidă de sodiu este folosită în acid acetic;

(8) în etapa de purificare chimică a compusului (q), amestecului îi este adăugată o soluție bazică cum ar fi o soluție apoasă de hidroxid de sodiu pentru a rezulta o soluție alcalină, este spălat într-un solvent organic cum ar fi cloroformul, și apoi stratul de apă după acidifiere este extras cu un solvent organic cum ar fi cloroformul;

(9) în etapa de purificare optică a compusului (q), compusul (q) este dizolvat într-un solvent cu polaritate ridicată cum ar fi cloroform și stratificat cu un solvent cu polaritate scăzută, precum *n*-hexan, pentru precipitare, precipitatul fiind apoi îndepărtat prin filtrare, iar filtratul fiind ulterior concentrat;

(10) în etapa de sinteză a (S)-4-etil-3,4-dihidro-4-hidroxi-8-metoxi-3-oxo-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-carboxilatului de propil (denumit în continuare compusul (r)) din compusul (q), drept catalizator pe bază de paladiu este folosit acetatul de paladiu;

# RO 122639 B9

1 (11) în etapa de sinteză a (S)-4-etil-3,4,7,8-tetrahidro-4-hidroxi-3,8-dioxo-1H-pirano  
[3,4-c]piridin-6-carboxilatului de propil (denumit în continuare compusul (s)) din compusul (r),  
3 reacția are loc la temperatura camerei;

(12) în etapa de sinteză a (S)-4-etil-3,4,8,10-tetrahidro-4,6-dihidroxi-3,10-dioxo-1H-pirano  
5 [3,4-f]indolidin-7-carboxilatului de 1,1-dimetiletil (denumit în continuare compusul (t)) din compusul  
(s), adiția Michel este realizată folosind carbonat de potasiu.

7 În continuare, în etapa (13) de obținere a SN-38 din (S)-4-etil-7,8-dihidro-4-hidroxi-  
1H-pirano[3,4-f]indolidin-3,6,10(4H)-trionei (denumită în continuare compusul (h)) și a  
9 compusului (e), SN-38 poate fi obținut în mod convenabil realizând reacția în atmosferă de  
gaz inert.

11 În cele ce urmează, cele 13 etape vor fi descrise mai detaliat.

În etapa (1), compusul (k) este dizolvat în solvent, iar apoi se adaugă reactiv pe bază  
13 de litiu, reactiv de formilare și reactiv de iodare și se agită pentru a se obține compusul (l).

Drept solvent se poate utiliza: tetrahidrofuran (THF), dietileter, hexan, heptan și alții  
15 asemenea, dar THF este preferat în mod special din considerente de solubilitate și  
reactivitate.

17 Drept reactiv pe bază de litiu se poate utiliza în mod convenabil orice reactiv de acest  
tip care se folosește în mod convențional. Exemple ilustrative sunt: *n*-butillitiu, *s*-butillitiu, *t*-  
19 butillitiu, sarea de litiu a diizopropilamidei (LDA), sarea de litiu a *bis*(trimetilsilil)amidei  
(LiHMDS) și alții asemenea, dar *n*-butillitiul este preferat în mod particular din considerente  
21 de manipulare și reactivitate.

Cantitatea de reactiv pe bază de litiu folosită poate fi preparată în mod corespunzător  
23 în funcție de reactiv, deși în cazul folosirii, de exemplu a *n*-butillitiului se utilizează 2 până la  
10 echivalenți față de compusul (k), de preferat 2 până la 5 echivalenți.

25 Exemple ilustrative de reactivi de formilare sunt *N*-formil-*N,N'*,*N'*-trimetiletilendiamina,  
dimetilformamida (DMF) și alții asemenea, dar *N*-formil-*N,N'*,*N'*-trimetiletilendiamina este  
27 folosită în mod convenabil ținând seama de etapa ulterioară de iodare.

Reactivul de formilare, de exemplu, în cazul folosirii de *N*-formil-*N,N'*,*N'*-trimetil  
29 etilendiamină este utilizat într-o cantitate de 1 până la 10 echivalenți raportat la cantitatea de  
compus (k), de preferință de 1 până la 3 echivalenți.

31 Drept reactivi de iodare se pot utiliza iod, *N*-iodosuccinimidă (NIS) și alții asemenea,  
și în particular este de preferat iodul din considerente de preț și reactivitate.

33 Reactivul de iodare este utilizat într-o cantitate de 1 până la 10 echivalenți raportat  
la cantitatea de compus (k), de preferință 1 până la 5 echivalenți.

35 Temperatura de reacție este cuprinsă între 0 și -78°C, de preferință fiind utilizată o  
temperatura constantă cuprinsă între -30 la -40°C.

37 În etapa (2), compusului (l) îi este adăugat alcool crotilic, trietilsilan și un acid, iar  
amestecul este agitat fără a folosi un solvent pentru obținerea compusului (m).

39 Alcoolul crotilic este utilizat într-o cantitate de 1 până la 10 echivalenți raportat la  
cantitatea de compus (k), de preferință 2 până la 5 echivalenți.

41 Trietilsilanul este utilizat într-o cantitate de 1 până la 10 echivalenți raportat la canti-  
tatea de compus (k), de preferință 1 până la 4 echivalenți.

43 Drept acizi se pot utiliza acidul trifluoroacetic (TFA), acidul sulfuric, acidul metan  
sulfonic, acidul clorhidric și alții asemenea, dar TFA este de preferat în mod deosebit din  
45 considerente de reactivitate.

În ceea ce privește cantitatea de acid utilizată, de exemplu în cazul lui TFA, aceasta  
47 este cuprinsă între 1 și 15 echivalenți față de cantitatea de compus (l), de preferință cuprinsă  
între 5 și 10 echivalenți.

# RO 122639 B9

În etapa (3), compusul (l) poate fi obținut prin dizolvarea în solvent a compusului (v), un produs secundar în etapa (2), urmată de adiția unui agent de oxidare și a unei baze, iar apoi de agitare.	1
Drept solvent se poate folosi convenabil orice solvent care este utilizat în mod convențional.	3
Exemple de asemenea solvenți sunt: diclorometan, cloroform, acetonitril, toluen, <i>n</i> -hexan și alții asemenea și sunt de preferat în mod deosebit toluenul și <i>n</i> -hexanul din considerente de reactivitate.	5
Exemple de agenți de oxidare sunt dioxidul de mangan, Dess-Martin Periodinane, reactivul Jones ( $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4$ ), PCC, PDC, DMSO-clorura de oxalil-trietilamină (oxidarea Swern), TEMPO-hipoclorit și alții asemenea, iar TEMPO-hipocloritul este de preferat în mod deosebit, cel mai de preferat fiind TEMPO-hipocloritul de sodiu.	7
În ceea ce privește cantitatea de agent de oxidare utilizată, de exemplu în cazul TEMPO-hipocloritului de sodiu, TEMPO este folosit într-o cantitate cuprinsă între 0,001 și 0,1 echivalenți față de cantitatea de compus (v), de preferință între 0,005 și 0,02 echivalenți.	9
În plus, hipocloritul de sodiu este folosit într-o cantitate cuprinsă între 1 și 5 echivalenți, de preferință într-o cantitate cuprinsă între 1 și 2 echivalenți.	11
Drept bază se poate utiliza în mod convenabil orice bază care se utilizează în mod convențional. Exemple de asemenea baze sunt: bicarbonatul de sodiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de potasiu, carbonatul de calciu, hidroxidul de sodiu, hidroxidul de calciu, trietilamina și altele asemenea, preferându-se în mod deosebit bicarbonatul de sodiu.	13
În ceea ce privește cantitatea de bază utilizată, de exemplu în cazul bicarbonatului de sodiu, se utilizează 1 până la 10 echivalenți față de cantitatea de compus (v), de preferat 2 până la 4 echivalenți.	15
Temperatura de reacție este cuprinsă între -10 la 30°C, și în mod deosebit nu trebuie să fie cuprinsă între -10 și 10°C pentru a evita o reacție secundară.	17
În plus, timpul de reacție este cuprins între 0,5 și 10 h, de preferință cuprins între 0,5 și 5 h.	19
În etapa (4), compusul (m) este dizolvat în solvent, îi este adăugat un catalizator de paladiu, o bază și un catalizator transfer de fază, și amestecul este refluxat pentru obținerea compusului (n).	21
Drept solvent se poate utiliza: acetonitril, tetrahidrofuran (THF), diizopropileter (IPE), dietileter, toluen și apă și alții asemenea, iar în mod deosebit sunt preferați THF, IPE și apa din considerente de reactivitate, cei mai preferați fiind THF sau un amestec lichid de acetonitril-IPE-apă.	23
Drept catalizator de paladiu se poate utiliza acetat de paladiu, tetrakis-(trifenilfosfin) paladiu, diclorobis-(trifenilfosfină)paladiu, clorură de paladiu și alții asemenea, iar în mod deosebit este preferat acetatul de paladiu din considerente de reactivitate.	25
Cantitatea de catalizator de paladiu utilizată este cuprinsă între 0,01 și 1 echivalenți față de cantitatea de compus (m), de preferat între 0,05 și 0,2 echivalenți.	27
Drept bază se poate utiliza în mod convenabil orice bază care este folosită în mod convențional. Exemple de asemenea baze sunt: carbonatul de sodiu, carbonatul de potasiu, carbonatul de calciu, carbonatul de cesiu, trietilamina (TEA), N,N-diizopropiletilamina (DIPEA), hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu și altele asemenea, fiind în particular preferat carbonatul de potasiu și DIPEA.	29
Cantitatea de bază utilizată, de exemplu în cazul DIPEA, este de 1 la 20 echivalenți raportat la compusul (m), de preferat de 5 la 10 echivalenți.	31

# RO 122639 B9

1 Drept catalizator de transfer de fază poate fi utilizat în mod convenabil oricare atâta  
2 timp cât este o sare cuaternară de amoniu sau un eter coroană, care se utilizează în mod  
3 convențional, fiind de preferat bromura de tetrabutilamoniu.

4 Cantitatea folosită dintr-un catalizator de transfer fază, de exemplu, în cazul bromurii  
5 de tetrabutilamoniu este de 0,1 la 3 echivalenți raportat la compusul (m), de preferință de 0,5  
6 la 1,5 echivalenți.

7 În continuare, timpul de reacție în cazul folosirii de THF este cuprins între 1 și 20 h,  
8 de preferință cuprins între 4 și 10 h. În cazul folosirii unui amestec lichid de acetonitril-IPE-  
9 apă, timpul de reacție este cuprins între 0,5 și 10 h, de preferință cuprins între 1 și 5 h.

10 În etapa (5) compusul (n) se dizolvă în amestec lichid de alcool-apă, apoi acestuia  
11 i se adaugă un catalizator de osmiu, un agent de co-oxidare, un catalizator asimetric, o bază  
12 și metansulfonamidă, și apoi se agită pentru obținerea compusului (o).

13 Exemple de alcool sunt: metanol, etanol, 1-propanol, izopropanol (IPA), 1-butanol,  
14 2-butanol, alcool *t*-butilic și alții asemenea, și în particular, este de preferat alcoolul *t*-butilic  
15 din considerente de reactivitate.

16 Drept catalizator de osmiu pot fi utilizați în mod convenabil: tetraoxidul de osmiu,  
17 osmiatul de potasiu(VI) și alții asemenea, dar osmiatul de potasiu(VI) este de preferat în mod  
18 deosebit, din considerente de manipulare.

19 Cantitatea folosită de catalizator de osmiu este de 0,001 la 0,1 echivalenți raportat  
20 la cantitatea de compus (n), de preferat de 0,002 până la 0,01 echivalenți.

21 Ca agent de co-oxidare pot fi folosiți în mod convenabil: hexacianoferatul de  
22 potasiu(III), N-metimorfolin N-oxid (NMO) și alții asemenea, dar hexacianoferatul de  
23 potasiu(III) este preferat în mod deosebit, din motive de reactivitate.

24 Cantitatea folosită de co-oxidare, de exemplu în cazul hexacianoferatului de  
25 potasiu (III), este de 1 la 10 echivalenți raportat la cantitatea de compus (n), de preferat de  
26 2 până la 5 echivalenți.

27 Exemple de catalizatori asimetrici sunt: (DHQD)<sub>2</sub>PYR, (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, (DHQD)<sub>2</sub>AQN  
28 și alții asemenea, iar (DHQD)<sub>2</sub>PYR este preferat în mod deosebit din considerente de  
29 randament optic.

30 Cantitatea utilizată de catalizator asimetric, de exemplu în cazul (DHQD)<sub>2</sub>PYR, este  
31 de 0,005 la 0,1 echivalenți raportat la cantitatea de compus (n), de preferat de 0,01 până la  
32 0,05 echivalenți.

33 Drept bază se poate utiliza: carbonatul de sodiu, carbonatul de potasiu, carbonatul  
34 de calciu, carbonatul de cesiu, hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu și altele asemenea,  
35 dar carbonatul de potasiu este preferat în mod deosebit din considerente de reactivitate.

36 Cantitatea de bază utilizată, de exemplu, în cazul carbonatului de potasiu, este  
37 cuprinsă între 1 și 20 echivalenți raportat la cantitatea de compus (n), de preferință de 4 până  
38 la 10 echivalenți.

39 Cantitatea de metansulfonamidă utilizată este cuprinsă între 0,1 și 5 echivalenți  
40 raportat la compusul (n), de preferință cuprinsă între 0,5 și 2 echivalenți.

41 Temperatura de reacție este cuprinsă între -10 și 30°C, de preferință cuprinsă între  
42 -10 și 10°C

43 În etapa (6), se dizolvă compusul (o) în solvent, se adaugă o bază și iod, și apoi se  
44 refluxează pentru obținerea compusului (p).

45 Exemple de solvenți sunt: metanol, etanol, 1-propanol, izopropanol (IPA), apă și alții  
46 asemenea, dar un amestec lichid de metanol-apă este de preferat din considerente de  
47 reactivitate.

# RO 122639 B9

Ca bază se poate utiliza în mod convenabil oricare bază care se utilizează în mod convențional. Exemple de asemenea baze sunt: carbonatul de sodiu, carbonatul de potasiu, carbonatul de calciu, carbonatul de cesiu, hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu și altele asemenea, fiind de preferat în mod deosebit carbonatul de calciu.

Cantitatea de bază utilizată, de exemplu în cazul carbonatului de calciu, este o cantitate de 1 până la 10 echivalenți raportat la cantitatea de compus (o), de preferință o cantitate cuprinsă între 2 și 5 echivalenți.

Cantitate de iod folosită este cuprinsă între 1 și 10 echivalenți față de cantitatea de compus (o), de preferat cuprinsă între 3 și 5 echivalenți. În plus, timpul de reacție este cuprins între 0,5 și 20 h, de preferat între 1 și 5 h.

În etapa (7), compusul (p) se dizolvă în solvent și este reacționat în iod- trifluoroacetat de argint (denumit în continuare ca  $I_2-CF_3COOAg$ ) sau în iodură de N-clorosuccinimidă de sodiu (denumită în continuare ca NCS-Nal) pentru obținerea compusului (q).

În ceea ce privește solventul, în cazul utilizării de  $I_2-CF_3COOAg$ , diclormetanul, tetraclorura de carbon, cloroformul și alții asemenea sunt convenabili, dar diclormetanul este preferat în mod deosebit. În plus, în cazul NCS-Nal poate fi folosit acidul acetic, acetonitrilul și alții asemenea, iar acidul acetic este preferat din considerente de reactivitate.

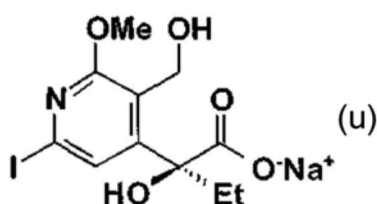
În ceea ce privește cantitatea de  $I_2-CF_3COOAg$  se utilizează o cantitate de 1 până la 10 echivalenți față de cantitatea de compus (p), și de preferință o cantitate de 2 până la 4 echivalenți. În plus,  $CF_3COOAg$  este folosit într-o cantitate de 1 până la 10 echivalenți, de preferat de 2 până la 4 echivalenți.

În ceea ce privește cantitatea de NCS-Nal utilizată, NCS este folosit într-o cantitate de 1 până la 20 echivalenți față de compusul (p), iar de preferință într-o cantitate de 5 până la 8 echivalenți. În plus, Nal este folosită într-o cantitate de 1 până la 20 echivalenți față de compusul (p), iar de preferință într-o cantitate de 5 până la 8 echivalenți.

Temperatura de reacție în cazul folosirii de  $I_2-CF_3COOAg$  este de 10 până la 60°C, de preferat de 20 până la 40°C. Suplimentar, în cazul folosirii de NCS-Nal temperatura de reacție este cuprinsă între 20°C și o temperatură de reflux, de preferat între 50 și 80°C.

În plus, timpul de reacție este cuprins între 5 și 48 h, de preferat între 15 și 24 de h.

În etapa (8), compusului (q) îi este adăugat un solvent bazic, de exemplu o soluție apoasă de hidroxid de sodiu 0,2 N, și apoi este agitat pentru a da compusul cu deschidere a ciclului lactonic (compusul (u)):



(unde Me este o grupare metil și Et este o grupare etil), care este solubil în soluție bazică apoasă. Când este spălată soluția cu un solvent organic, o substanță bazică neutră se mută într-un strat organic. Stratul organic este separat, urmând acidifierea stratului de apă cu un acid și extracția cu un solvent organic pentru recuperarea compusului (q) cu puritate bună.

Solventul bazic are o concentrație cuprinsă între 0,01 și 5N, de preferință între 0,1 și 1 N, în mod deosebit de preferință între 0,2 și 0,5 N.

Exemple de baze folosite sunt: hidroxidul de potasiu, hidroxidul de sodiu, carbonatul de potasiu, carbonatul de sodiu și altele asemenea, hidroxidul de sodiu fiind preferat în mod deosebit.

# RO 122639 B9

1 Ca solvent organic poate fi folosit în mod convenabil orice solvent care este folosit  
în mod convențional. Exemple de asemenea solvenți sunt: diclormetan, cloroform, acetat de  
3 etil, toluen, dietileter, diizopropileter și alții asemenea, diclormetanul și cloroformul fiind  
preferați în mod deosebit.

5 Exemple de acizi folosiți sunt: acid clorhidric, acid sulfuric, acid azotic, acid acetic,  
acid fosforic, acid trifluoracetic și alții asemenea, acidul clorhidric fiind preferat în particular.

7 În etapa (9), compusul (q) este dizolvat într-un solvent cu polaritate ridicată și  
stratificat cu un solvent cu polaritate scăzută pentru a precipita cristale, care sunt filtrate.

9 Filtratul este concentrat sub presiune redusă până la uscare. Cristalele obținute sunt  
racemice, iar compusul (q) mult mai purificat optic este obținut ca reziduu.

11 Ca solvenți cu polaritate ridicată pot fi folosiți: cloroform, diclormetan, acetat de etil,  
metanol, etanol, propanol și alții asemenea, iar cloroformul este preferat în mod deosebit.

13 Cantitatea de solvent cu polaritate ridicată utilizată, de exemplu, în cazul cloroformului,  
este de cuprinsă între 1 și 10 ml, de preferat între 3 și 6 ml, la o cantitate din compusul (q)  
15 de 1g.

17 Exemple de solvenți cu polaritate ridicată sunt: *n*-hexan, *n*-heptan, dietileter și alții  
asemenea, cu *n*-hexan fiind preferat în mod deosebit.

19 Raportul dintre un solvent cu polaritate ridicată și un solvent cu polaritate scăzută  
este, de exemplu, în cazul cloroform:*n*-hexan cuprins între 10:1 și 1:20, de preferat între 2:1  
și 1:2.

21 Temperatura în procedura de cristalizare nu este mai mare decât temperatura  
camerei, de preferat nu mai mare de 5°C.

23 În etapa (10), se dizolvă compusul (q) în 1-propanol, se adaugă catalizator de paladiu  
și o bază și, reacția este efectuată în atmosferă de monoxid de carbon gazos, pentru  
25 obținerea compusului (r).

27 În ceea ce privește catalizatorul de paladiu, pot fi folosiți în mod convenabil: acetat  
de paladiu, tetrakis-(trifenilfosfină) paladiu, diclorobis-(trifenilfosfină) paladiu, clorură de  
paladiu și alții asemenea, acetatul de paladiu fiind preferat în mod deosebit din considerente  
29 de reactivitate.

31 Cantitatea de catalizator de paladiu utilizată este cuprinsă între 0,005 și 0,5 echiva  
lenți față de cea a compusului (q), de preferat între 0,01 la 0,1 echivalenți.

33 Ca bază poate fi folosită în mod convenabil orice bază care se utilizează în mod  
convențional. Exemple ilustrative de astfel de baze sunt: carbonatul de sodiu, carbonatul de  
potasiu, carbonatul de calciu, carbonatul de cesiu, trietilamina (TEA), N,N-diizopropil  
35 etilamina (DIPEA), hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu și altele asemenea, carbonatul  
de potasiu fiind preferat în mod deosebit.

37 Cantitatea de bază, de exemplu, în cazul carbonatului de potasiu, este cuprinsă între  
1 și 20 echivalenți față de aceea a compusului (q), de preferat între 4 și 10 echivalenți.

39 Temperatura de reacție este cuprinsă între 20°C și o temperatură de reflux, de  
preferat nu mai mare de o temperatură cuprinsă între 50°C și o temperatură de reflux.

41 În etapa (11), se dizolvă compusul (r) în solvent, se adaugă un reactiv de demetilare, iar  
reacția se efectuează la temperatura camerei, pentru obținerea compusului (s).

43 Ca solvent poate fi folosit: acetonitril, cloroform, diclormetan, toluen și alții asemenea,  
acetonitrilul fiind preferat în mod deosebit.

45 Exemple de reactivi de demetilare sunt: clorotrimetilsilan - iodură de sodiu,  
iodotrimetilsilan, acid iodhidric, acid bromhidric și alții asemenea, clorotrimetilsilan - iodură  
47 de sodiu fiind preferat în mod deosebit.

# RO 122639 B9

Cantitatea de reactiv de demetilare, de exemplu, în cazul clorotrimetilsilan -iodurii de sodiu, este cuprinsă între 1 și 10 echivalenți față de aceea a compusului (r), de preferat între 2 și 5 echivalenți.

În etapa (12), se dizolvă compusul (s) în solvent, se adaugă o bază și se agită în atmosferă de gaz inert. În amestecul obținut este picurat acrilat de *t*-butil și se agită în atmosferă de gaz inert pentru obținerea compusului (t).

În ceea ce privește solventul, se poate utiliza în mod convenabil: dimetilsulfoxid (DMSO), N,N-dimetilformamidă (DMF) și alții asemenea, DMSO fiind preferat în mod deosebit din considerente de reactivitate.

Ca bază se poate utiliza: carbonat de potasiu, carbonat de sodiu, hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu și altele asemenea, carbonatul de potasiu fiind preferat în mod deosebit.

Cantitatea de bază utilizată este, de exemplu, în cazul carbonatului de potasiu, cuprinsă între 1 și 20 echivalenți față de aceea a compusului (s), de preferat între 2 și 5 echivalenți.

Ca gaz inert se poate utiliza în mod convenabil orice gaz care este un gaz nobil ca argon, heliu, neon, kripton, xenon, radon și altele asemenea, sau un gaz de receptivitate joasă ca azotul, iar azotul și argonul sunt în mod deosebit preferate din considerente de preț.

Cantitatea de acrilat de *t*-butil utilizată este cuprinsă între 1 și 20 echivalenți față de aceea a compusului (s), de preferat între 8 și 12 echivalenți.

Temperatura de reacție este cuprinsă între 20 și 80°C, de preferat între 40 și 60°C.

În continuare, timpul de reacție este cuprins între 5 și 48 h și, în mod deosebit, este de preferat să nu fie mai mare de 24 h, pentru a se evita în special descompunerea compusului (t) obținut.

În etapa (13), se dizolvă în solvent compusul (h) și compusul (e), se adaugă un acid și se încălzește în atmosferă de gaz inert, iar apoi se agită pentru a se obține SN-38.

Ca solvent se poate folosi în mod convenabil: toluen, acid acetic și alții asemenea, în mod deosebit fiind preferat un amestec lichid de acid acetic-toluen.

Drep gaz inert se poate utiliza oricare gaz care este un gaz nobil precum argon, heliu, neon, kripton, xenon, radon sau alții asemenea, sau un gaz de reactivitate scăzută precum azotul, în mod special fiind preferați azotul și argonul din considerente de preț.

Drept acid se poate utiliza: acid toluensulfonic, acid metansulfonic, acid trifluoroacetic, dar din considerente de reactivitate se preferă în mod deosebit acidul toluensulfonic.

Cantitatea de acid utilizată, de exemplu, în cazul acidului toluensulfonic, este cuprinsă între 1 și 100 mg față de cea a compusului (h) de 1g, de preferință între 10 și 30 mg.

Cantitatea de compus (e) utilizată este cuprinsă între 1 și 3 echivalenți față de aceea a compusului (h), de preferință între 1 și 1,5 echivalenți.

Temperatura de reacție este cuprinsă între 50°C și temperatura de reflux, de preferință între 80°C și temperatura de reflux.

În continuare invenția este ilustrată mai detaliat în următoarele exemple nelimitative care ilustrează invenția.

## Exemplu 1. Sinteza compusului (b')



# RO 122639 B9

1 în care Bn este o grupare benzil.

2 Compusul (a) (38,5 g, 0,230 mol) a fost dizolvat în 116 ml de acetonă sau DMF. La  
3 soluția agitată de compus (a) s-a adăugat carbonat de potasiu (33,4 g, 0,242 mol, 2,1 echiv.)  
și 27,8 ml (0,242 mol, 1,05 echiv.) sau 59,95 ml (0,461 mol, 2 echiv.) de clorură de benzil,  
5 la temperatura camerei, în atmosferă de argon. După adaos, amestecul a fost încălzit la  
60°C și agitat viguros timp de 20 h cu verificări periodice ale conținutului compusului (a).  
7 După ce compusul (a) nu a mai fost detectat, amestecul a fost filtrat prin suțiu.

8 Materialul solid a fost spălat cu același solvent folosit pentru reacție. Filtratul și soluția  
9 de spălare au fost combinate și solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduuului  
i-au fost adăugați 300 ml de apă. Amestecul a fost agitat și precipitatele au fost filtrate prin  
11 suțiu și uscate la aer. După uscare cu aer, materialul filtrat a fost dizolvat în 170ml de  
acetat de etil. Acestei soluții i-a fost adăugat 1L de hexan sub agitare. Materialul solid  
13 precipitat a fost filtrat prin suțiu, spălat cu 300 ml amestec de acetat de etil și hexan  
(1:10) și uscat la presiune redusă.

15 Experimentele (Exp.) 1 și 2 au fost diferite prin cantitatea de clorură de benzil și în  
Exp. 3, a fost folosită ca solvent acetona.

17

Tabelul 1

19	Solvent de reacție	Cantitate de clorură de benzil	Timp de reacție	Randament izolat
21	DMF	1,05echiv.	20 h	94%
22	DMF	2,00echiv.	1 h	94%
23	Acetonă	2,00echiv.	18 h	-

24 -: sub limita de detecție

25

26 Așa cum s-a arătat în tabelul 1, atunci când au fost folosiți 1,05 echiv. de clorură de  
27 benzil (Exp. 1), au fost necesare 20 h pentru terminarea reacției cu un randament de 94%.  
Când au fost folosiți 2,00 echiv de clorură de benzil (Exp. 2) reacția s-a terminat într-o oră,  
29 iar randamentul a fost de 94%. Pentru reacție cerința minimă a fost o cantitatea minimă de  
DMF, altfel agitare a fost deranjată de precipitarea materialului solid în timpul reacției. Când  
31 a fost folosită acetonă ca solvent de reacție, reacția nu a început nici chiar în condiții de  
reflux, timp de 18 h.

33 *Condiții de lucru HPLC:*

34 Coloană: Inertsil ODS-2,5 μm, 4,6 mm IDx250 mm (GL science-made)

35 Temperatură: temperatură constantă de aproximativ 40 °C

36 Faza mobilă: amestec apă: acetonitril (1:1)

37 Viteza de curgere: 1ml/min

38 Identificat: 220 nm

39 **Exemplul 2. Sinteza compusului (c') (1)**



unde Bn este o grupare benzil.

# RO 122639 B9

Compusul (b') (1,0 g, 3,89 mmol) a fost dizolvat în 20 ml de THF. La soluția compusului (b'), răcită pe gheață și agitată în atmosferă de argon timp de 15 min s-a adăugat prin picurare bromură de vinilmagneziu (soluție 1,0 M THF, 5,84 ml; 5,84 mmol, 1,5 echiv.). În timpul adaosului, temperatura internă a fost păstrată între 3 și 10°C. După agitare timp de o oră, soluția de reacție a fost adăugată la 20 ml de soluție apoasă, saturată de clorură de amoniu cu agitare și apoi soluției i-au fost adăugați 20 ml de acetat de etil și 4 ml de hexan și stratul organic obținut a fost spălat succesiv cu 20 ml apă și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și uscat peste 3 g de sulfat de sodiu. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă pentru a obține produsul de reacție A.

20 ml dintr-o soluție THF de compus (b') preparată cum s-a menționat anterior a fost adăugată prin picurare la o soluție de bromură de vinilmagneziu (soluție 1,0 M THF, 5,84 ml) răcită pe gheață, în atmosferă de argon timp de 15 min. În timpul adaosului, temperatura internă a fost menținută între 3 și 10°C. După agitare timp de o oră, soluția de reacție a fost adăugată la 20 ml dintr-o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu, cu agitare și soluției i-au fost adăugați 20 ml de acetat de etil și 4 ml de hexan, și stratul organic a fost separat și spălat cu 20 ml de apă și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și uscat pe 3 g de sulfat de sodiu. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă pentru a obține produsul de reacție B.

Produsele de reacție A și B au fost purificate prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil : hexan = 1 : 20) pentru a furniza exp. 4 din produsul de reacție A și respectiv exp. 5 din produsul de reacție B.

Tabelul 2

	Randamentul compusului (c')	Randamentul compusului (f) (aria picului %)
Exp. 4	84,0%	3,5%
Exp. 5	26,8%	11,3%

Așa cum se arată în tabelul 2, atunci când a fost adăugat reactiv Grignard la soluția compusului (b), randamentul producției a crescut cu 57% și formarea compusului (f), un produs secundar a fost suprimată.

Condițiile de lucru HPLC; idem celor din Exemplul 1.

### Exemplul 3. Sinteza compusului (c') (2)

Compusul (b') (1,0 g, 3,89 mmol) a fost dizolvat în 10 până la 100 ml de THF. La soluția agitată a compusului (b') a fost adăugată prin picurare bromură de vinilmagneziu (1,0 M în THF, 5,84 ml, 5,84 mmol, 1,5 echiv.), în atmosferă de argon 15 min. După agitare timp de 1 h, soluția de reacție a fost adăugată la 20ml de soluție apoasă, saturată de clorură de amoniu, cu agitare și apoi soluției i-au fost adăugați 20 ml de acetat de etil și 4ml de hexan și stratul organic a fost separat și spălat succesiv cu 20 ml de apă și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și uscat peste 3 g sulfat de sodiu. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin aceeași metodă descrisă în exemplul 2 (Exp. 4 și 5). Exp. 6 reprezintă rezultatele reacției la 20 °C folosind o cantitate de 20 de ori mai mare din cantitatea de solvent. Exp. 7 până la 9 reprezintă rezultatele reacției la 3°C folosind cantități de solvent de 10, 40, respectiv 100 de ori mai mari de solvent. Rezultatele reacției sunt rezumate în tabelul 3.

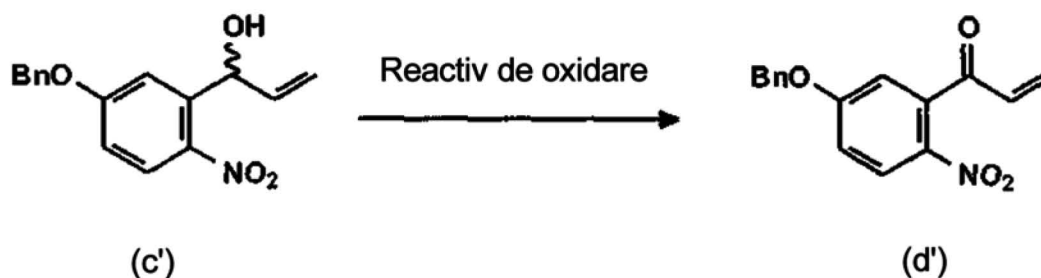
Tabelul 3

	Temperatura de reacție	Cantitatea de solvent	Randamentul compusului (c') (aria picului %)	Randamentul compusului (f) (aria picului %)
Exp. 4	3°C	de 20 de ori	84,0%	3,5%
Exp. 6	20 °C	de 20 de ori	68,7%	4,8%
Exp. 7	3°C	de 10 de ori	81,1%	5,7%
Exp. 8	3°C	de 40 de ori	88,6%	3,5%
Exp. 9	3°C	de 100 de ori	90,2%	2,8%

Așa cum se arată în tabelul 3, când reacția a avut loc la 10°C sau la o temperatură mai mică, de preferat 5°C sau mai puțin, formarea compusului (f) a fost suprimată și randamentul compusului (c') a crescut cu 15% sau cu mai mult. Când a fost folosită o cantitate de 100 de ori mai mare de solvent (Exp. 9), formarea compusului (f) a fost suprimată și randamentul compusului (c') a crescut cu 6%.

Condițiile de lucru HPLC; idem celor din Exemplul 1.

**Exemplul 4. Sinteza compusului (d') (1)**



în care Bn este o grupare benzil.

*(1) Prepararea dioxidului de mangan:*

O soluție apoasă de pentahidrat de sulfat de mangan (122 g/150 ml, 0,506 mol) și 117 ml de hidroxid de sodiu 40% au fost adăugate cu agitare, la o soluție apoasă de permanganat de potasiu (96,0 g / 600 ml, 0,607 mol) la temperatura camerei. După agitare timp de 18 h, materialul solid a fost filtrat prin suțiu și spălat cu apă. Materialul solid obținut a fost uscat în aer pentru a rezulta 92,2 g de dioxid de mangan.

*(2) Sinteza compusului (d')*

Compusul (c') (2,00 g, 7,02mmol) a fost dizolvat în 20 ml de cloroform, de diclormetan sau de acetat de etil. 8,00 g de dioxid de mangan (de 4 ori cantitatea, 92,0 mol, 13 echiv.) preparate prin metoda menționată mai sus, au fost adăugate la soluția agitată viguros de compus (c') la 25°C, în atmosferă de argon. Amestecul a fost viguros agitat timp de 15 h.

După ce nu s-a mai detectat materie primă, amestecul a fost filtrat prin suțiu. Materialul solid obținut a fost spălat cu 20 ml de cloroform. Filtratul și soluția de spălare au fost combinate și solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Au fost obținute Exp. 10 până la 12.



# RO 122639 B9

1 Așa cum se arată în tabelul 5, reacția a avut loc pentru o perioadă mai lungă de 13 ore,  
randamentul compusului (e) a crescut cu 10% și formarea produsului secundar compusul  
3 (g) a fost suprimată.

*Condițiile de lucru HPLC:*

5 Coloană: Inertsil ODS-2,5 μm, 4,6 mm IDx250 mm (GL science-made)

Temperatura: temperatura constantă de aproximativ 40 °C

7 Faza mobilă: amestec de apă : acetonitril (1:1)

Viteza de curgere: 1 ml / min.

9 Identificat: 254 nm

**Exemplul 7. Procesul integral de sinteză a 2'-amino-5'-hidroxipropiofenonei**

11 Procesul integral de sinteză a 2'-amino-5'-hidroxipropiofenonei este după cum  
urmează.

13 (1) *Sinteza compusului (b')*

15 Compusul (a) (1,00 g, 5,98 mmol) a fost dizolvat în 3 ml de DMF. La soluția agitată  
a compusului (a), la temperatura camerei în atmosferă de argon s-au adăugat carbonat de  
17 potasiu (0,87 g, 6,28 mmol, 2,1 echiv.) și 0,72 ml (6,28 mmol, 1,05 echiv.) de clorură de  
benzil. După adaos, amestecul a fost încălzit la 60°C și agitat puternic timp de 20 h cu verifi  
cări de confirmare periodice ale conținutului compusului (a) prin HPLC. După ce nu s-a mai  
19 detectat compus (a), amestecul a fost filtrat prin suțiu.

21 Materialul solid a fost spălat cu 3ml de DMF. Filtratul și soluția de spălare au fost  
combinat, și solventul a fost evaporat sub presiune redusă. După evaporare, reziduul a fost  
23 adăugat la 100 ml de apă. După ce amestecul a fost agitat pentru un timp, materialul  
insolubil a fost filtrat prin suțiu și uscat în aer. După uscarea în aer, materialul a fost uscat  
la presiune redusă (1 mmHg, la 20°C) pentru a da 1,45 g (randament 95%) de compus (b')  
25 ca solid galben pal. Proprietățile fizice ale compusului (b'), inclusiv spectrul RMN, sunt după  
cum urmează.

27 Compusul (b'); p.t. 71-73 °C.

29 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,21 (2H, s, PhCH<sub>2</sub>O), 7,21 (1H, dd, J = 2,8, 9,3 Hz),  
7,35-7,44 (6H, m), 8,16 (1H, d, J = 9,3 Hz), 10,48 (1H, s, CHO).

IR (KBr): 1250, 1333, 1514, 1589, 1697 cm<sup>-1</sup>.

31 EI-MS: m/z 257 (M<sup>+</sup>).

(2) *Sinteza compusului (c')*

33 Compusul (b') (1,0 g, 3,89 mmol) a fost dizolvat în 20 ml de THF. O soluție de  
bromură de vinilmagneziu (1,0 M în THF soluție, 5,84 ml, 5,84 mmol, 1,5 echiv.) a fost  
35 adăugată prin picurare mai mult de 15 min. la soluția compusului (b'), agitată și răcită pe  
gheață în atmosferă de argon. În timpul adaosului, temperatura internă a fost menținută în  
37 intervalul cuprins între 3 și 10°C. După agitare timp de 1 h, soluția de reacție a fost adăugată  
la o soluție apoasă saturată agitată de clorură de amoniu. Apoi 20 ml de acetat de etil și 4 ml  
39 de hexan au fost adăugați și stratul organic a fost separat și spălat cu 20 ml de apă și o  
soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și uscat peste 3 g de sulfat de sodiu. Solventul  
41 a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul (1,19 g) a fost purificat prin cromatografie prin  
coloană cu silicagel (acetat de etil: hexan = 1 : 20) pentru a da 0,93 g de compus (c')  
43 (randament 84%) ca solid portocaliu. Proprietățile fizice ale compusului (c'), inclusiv spectrul  
RMN sunt după cum urmează:

45 Compusul (c'); p.t. 60-63°C.

47 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,15 (2H, s, PhCH<sub>2</sub>O), 5,22-5,26 (1H, m), 5,39-5,44 (1H,  
m), 5,90 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,06 (1H, ddd, J = 5,1, 10,5, 15,6 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 2,9,  
9,0Hz), 7,34 (1H,d,J = 2,9Hz), 7,35-7,44 (5H, m), 8,04 (1H,d,J=9,0 Hz).

IR (KBr): 3298, 1614, 1582, 1506, 1292, 1229  $\text{cm}^{-1}$ .

EI-MS:  $m/z$  285 ( $M^+$ ).

(3) *Sinteza compusului (d')*

Compusul (c') (2,00 g, 7,02 mmol) a fost dizolvat în 20 ml de cloroform. Dioxid de mangan (8,00 g, de patru ori cantitatea, 92,0 mol, 13 echiv.) a fost adăugat la soluția agitată a compusului (c') la 25°C în atmosferă de argon. Amestecul a fost agitat puternic timp de 15 h. După ce materia primă nu a mai fost deloc detectată, amestecul a fost filtrat prin sucțiune. Materialul solid obținut a fost spălat cu 20 ml de cloroform. Filtratul și soluția de spălare au fost combinate și solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduu a fost purificat prin cromatografie prin coloană de silica gel (acetat de etil: hexane = 1 : 20) pentru a da 1,88 g de compus (d') (randament 95%) ca solid alb. Proprietățile fizice ale compusului (d') inclusiv spectrul RMN sun după cum urmează.

Compound (d'); mp 84-85°C.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,17 (2H, s,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 5,83 (1H, d,  $J = 17,7$  Hz), 6,01 (1H, d,  $J = 10,6$  Hz), 6,62 (1H, dd,  $J = 10,6, 17,7$  Hz), 6,91 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz), 7,10 (1H, dd,  $J = 2,7, 9,0$  Hz), 7,37-7,43 (5H, m), 8,17 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz).

IR (KBr): 1686, 1578, 1506, 1342, 1244  $\text{cm}^{-1}$ .

EI-MS:  $m/z$  283 ( $M^+$ ).

(4) *Sinteza compusului (e)*

La o soluție agitată răcită pe gheață de 1,84g (6,50 mmol) de compus (d') în 37 ml de acetat de etil, au fost adăugate 0,69 g (0,65 mmol, 10 mol %) de paladiu pe carbon 10% în atmosferă de argon. Amestecul a fost agitat puternic la 25°C sub atmosferă de hidrogen. După agitare timp de 13 h catalizatorul a fost înlăturat prin filtrare din amestecul de reacție. Filtratul a fost evaporat sub presiune redusă pentru a da 0,87 g (randament 81%, puritate 91,14% prin HPLC) de produs brut sub forma de solid portocaliu. 500 mg de produs de reacție obținut a fost purificat prin cromatografie de coloană cu silicagel (acetat de etil : hexan = 1 : 10  $\rightarrow$  1 : 4) pentru a da 421 mg de compus (e) (randament 84%, puritate 95,59 % prin HPLC) ca solid galben. Proprietățile fizice ale compusului (e) inclusiv spectrul RMN sunt după cum urmează.

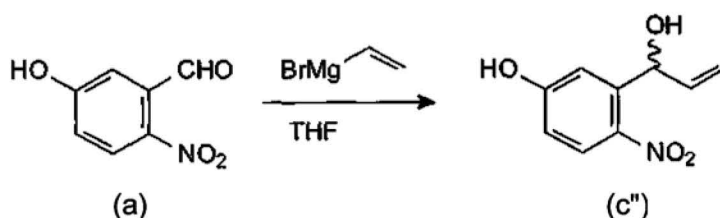
Compusul (e); p.t. 131-140°C

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 2,93 (2H, q,  $J = 7,2$  Hz), 6,59 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,88 (1H, dd,  $J = 2,9, 8,8$  Hz), 7,23 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

IR (KBr): 3379, 3296, 1670, 1447, 1194  $\text{cm}^{-1}$ .

EI-MS:  $m/z$  165 ( $M^+$ ).

**Exemplul 8. Metoda de sinteză a compusului (e) fără grupare protectoare R (1)**  
*Sinteza compusului (c'') din compusul (a)*



Compusul (a) (500 mg, 2,99 mmol) a fost dizolvat în 15 ml THF. Soluției de compus (a), agitată și răcită pe gheață i-a fost adăugat prin picurare bromură de vinilmagneziu (1,0 M în THF, 7,5 ml, 7,5 mmol, 2,5 echiv.) timp de aproximativ 5 min. sub atmosferă de argon. După agitare timp de 1 h, amestecul de reacție a fost adăugat la 30ml acid clorhidric 1 mol/L răcit pe gheață. Apoi au fost adăugați 30 ml de acetat de etil și 5 ml de hexan și stratul organic

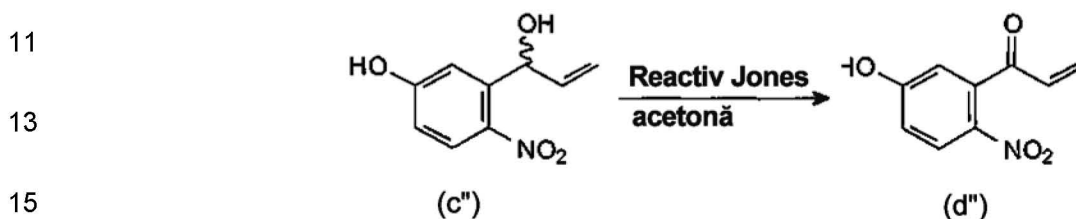
# RO 122639 B9

1 a fost separat și spălat cu 50 ml de apă și soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și uscat  
2 peste 3 g de sulfat de sodiu. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost  
3 purificat prin cromatografie de coloană cu silicagel (acetat de etil: hexan = 1 : 10 → 1 : 3) pentru  
4 a da 541 mg compus (c'') (randament 93%) ca solid galben-brun.

5 Compusul (c'');

6  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,22-5,26 (1H, m), 5,35-5,40 (1H, m), 5,90-5,92 (1H,  
7 m), 6,06 (1H, ddd,  $J = 5,2, 10,5, 15,6$  Hz), 6,83 (1H, dd,  $J = 2,7, 9,0$  Hz), 7,19 (1H, d,  $J = 2,7$   
8 Hz), 8,00 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz).

9 (2) Sinteza compusului (d'') din compusul (c'')

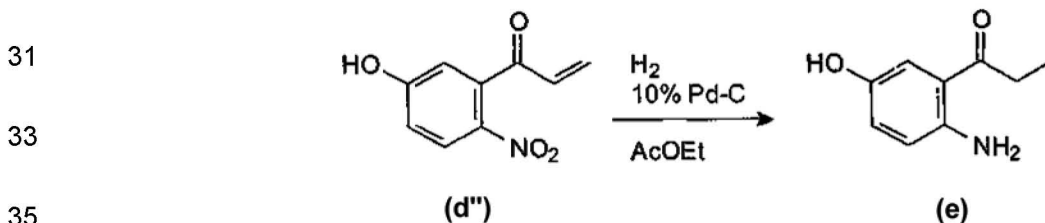


17 Compusul (c'') (1,00 g, 5,13 mmol) a fost dizolvat în 8 ml de acetonă. La soluția com  
18 pusului (c'') răcit pe gheață, a fost adăugat cu agitare reactiv Jones (3,0 ml, 5 mmol,  
19 1,5 echiv.). După agitare timp de 0,5 h, au fost adăugate amestecului de reacție 3 bucăți de  
20 gheață și 5 ml dintr-o soluție apoasă saturată de sulfat acid de sodiu. Apoi au fost adăugați  
21 50 ml de acetat de etil și 5 ml de hexan și stratul a fost separat și spălat succesiv cu 50 ml  
22 de apă și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și uscată pe 5 g de sulfat de sodiu.  
23 Solventul a fost evaporat sub presiune redusă pentru a da 0,82 g de compus (d'') (randament  
24 83%).

25 Compusul (d'');

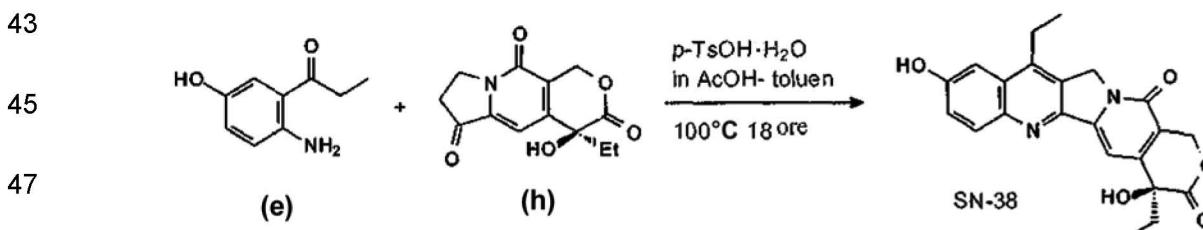
26  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 5,84 (1H, d,  $J = 17,6$  Hz), 6,11 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz),  
27 6,60 (1H, dd,  $J = 10,7, 17,7$  Hz), 6,75 (1H, d, 2,7 Hz), 7,03 (1H, dd, 9,1 Hz), 8,13 (1H, d,  
28  $J = 9,1$  Hz), 11,41(1H,s).

29 (3) Sinteza compusului (e) din compusul (d'')



37 Compusul (d'') (100 mg, 0,513 mmol) a fost dizolvat în 1 ml de acetat de etil. La soluția  
38 răcită pe gheață au fost adăugate în atmosferă de argon, cu agitare 55 mg (0,0513 mmol,  
39 10 mol %) de paladiu pe carbon. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei în atmosferă  
40 de hidrogen timp de 18 h. Catalizatorul a fost filtrat și filtratul a fost evaporat sub presiune  
41 redusă, pentru a da 64 mg de compus (e) (randament 76%), ca solid galben.

42 **Exemplul 9. Sinteza a 7-etil-10-hidroxicamptotecin (SN-38)**



# RO 122639 B9

Compusul (e) (0,36 g, 2,14 mmol) obținut în Exemplul 7 și compusul (h) (0,50 g, 1,82 mmol) au fost suspendați într-un amestec de acid acetic și toluen (AcOH-toluen; 1:1,10 ml). La temperatura camerei, la suspensie a fost adăugat acid *p*-toluensulfonic monohidrat (*p*-TsOH•H<sub>2</sub>O; 10 mg), și amestecul a fost agitat la 100°C timp de 18 h. La reziduu au fost adăugați 10 ml toluen, amestecul de reacție a fost condensat sub presiune redusă din nou. La reziduu au fost adăugați 9 ml acetonă și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 h, materialul insolubil a fost filtrat și spălat de 2 ori cu 2 ml acetonă. Materialul filtrat a fost uscat sub presiune redusă pentru a da SN-38 (0,63 g, puritate 97,7 % prin HPLC, randament 89%), ca solid negru.

Condițiile de lucru HPLC:

Coloană: Inertsil ODS-2,5 μm, 4,6 mm IDx250 mm (GL science-made)

Temperatură: temperatură constantă de aproximativ 40°C

Viteza de curgere: 1 ml/min

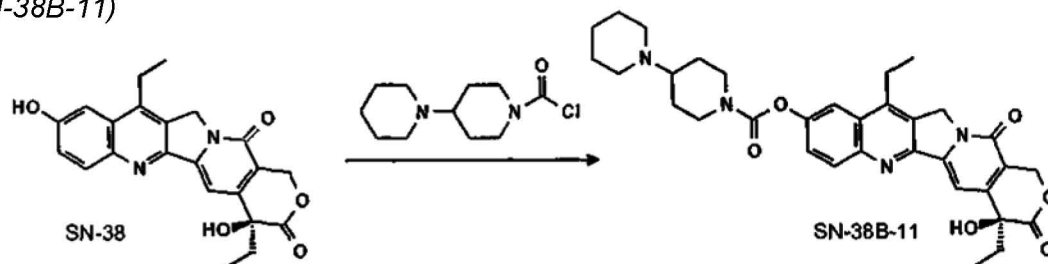
Faza mobilă: metanol - acetonitril - fosfat monopotasric 10 mM (1:1:3)

Identificat: 254 nm

SN-38;

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (3H, t, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,90 (2H, q, J = 7 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,08 (2H, q, J = 7 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,17 (2H, s, CH<sub>2</sub>O), 5,23 (1H, d, J = 16 Hz), 5,54 (1H, d, J = 16 Hz), 6,83 (1H, d, J = 9 Hz), 7,34-7,39 (3H, m).

**Exemplul 10.** Sinteza de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi camptotecin (SN-38B-11)



SN-38B-11 (1,22 g, 2,08 mmol, randament 89%, enantiopuritate 99,8%ee) a fost obținut din SN-38 (0,91 g, 2,32 mmol) sintetizat în exemplul 9 prin procedura raportată în literatură (Sawada, S.; Okajima, S.; Aiyama, R.; Nokata, K.; Furuta, T.; Yokokura, T.; Sugino, E.; Yamaguchi, K.; Miyasaka, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1991, 39, 1446.).

Condiții de lucru HPLC chiral:

Coloană: DAICEL CHIRALCEL OD-H, 0,46cmIDx25cm (#ODHOCE-AK031) Cartuș de siguranță: DAICEL CHIRALCEL OD-H, 0,4cmIDx1cm

Cantitatea injectată: 10μg/10μl

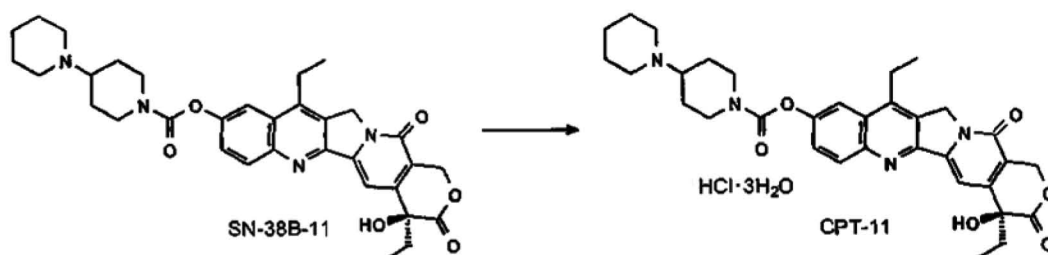
Temperatura: temperatură constantă de aproximativ 40°C

Viteza de curgere: 1ml/min

Faza mobilă: amestec dimetilamină : hexan : etanol (1 : 250 : 250)

Identificat: 254 nm

**Exemplul 11.** Sinteza de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi camptotecin (CPT-11)



# RO 122639 B9

1 SN-38B-11 (1,00 g, 1,7 mmol) obținut în exemplul 10 a fost suspendat în acid clorhidric  
1/10 N (20 ml, 2,0 mmol) și suspensia a fost încălzită la aproximativ 80°C pentru a se dizolva.  
3 La soluție au fost adăugați 100 ml acetonitril și amestecul a fost agitat la temperatura camerei  
peste noapte. Precipitatul a fost filtrat, uscat și umidificat sub 75% RH dând CPT-11 (0,95 mg,  
5 randament 89,8%) ca o pudră cristalină galben pal.

## Exemplul 12. Sinteza compusului (l) (1)

7 Compusul (l) a fost obținut prin formilarea compusului (k) la temperatură de aprox.  
-30°C sau -20°C cu *n*-butillitiu și N-formil-N,N',N'-trimetiletilendiamină după iodare la o tem  
9 peratură de aprox. -30°C sau -20°C cu *n*-butillitiu și iod.

11 Compusul (k) (5,0 g; 0,028 mol) a fost dizolvat în aproximativ 66 ml THF anhidru în  
atmosfera de azot gazos. Amestecul a fost răcit până în jurul temperaturii de -30°C sau -20°C.  
13 La soluție a fost adăugat prin picurare *n*-butillitiu (1,6 mol/L în hexan; 21,2 ml, 0,034 mol,  
1,2 echiv.) și amestecul a fost agitat sub răcire. S-a adăugat apoi la amestecul de reacție ca  
15 reactiv de formilare N-formil-N,N',N'-trimetiletilendiamină (4,4 g, 0,0034 mol, 1,2 echiv.) și  
amestecul a fost agitat sub răcire. S-a adăugat prin picurare *n*-butillitiu (1,6 mol/L în hexan;  
17 35 ml, 0,05 mol, 1,2 echiv.) la amestec și s-a agitat la temperatura prezentată în tabelul 6.  
Apoi la amestecul astfel agitat s-au adăugat prin picurare 18,4 g iod în 19 ml THF anhidru.

19 La amestec s-a adăugat o soluție apoasă de sulfat acid de sodiu (12 g în 200ml). După  
agitare stratul organic recuperat (hexan) a fost analizat prin HPLC. Rezultatele sunt pre  
zentate în tabelul 6.

### Condiții de lucru HPLC:

21 Coloană: Capcell Pack ODS UG120, 4,6 mmIDx150 mm

23 Faza mobilă: 50 mM amestec fosfat monopotasic : acetonitril (9 : 11)

Identificat: 220 nm

25 Viteza de curgere : aproximativ 1 ml/min

Temperatura: temperatura camerei

Tabelul 6

	Formilare (°C) <sup>1)</sup>	Timp de reacție (ore)	Iodare (°C) <sup>1)</sup>	Timp de reac- ție (ore)	Compus (k) <sup>3)</sup>	Compus (1) <sup>3)</sup>	Ran- dament (%) <sup>4)</sup>
29							
31							
33	Exp. 15 -48 la -30 -32 la -29	3,0	-70 la -65 în jur de -75	0,3	NT <sup>5)</sup>	67,8	70,6
35	Exp. 16 -35 la -28 în jur de -35	1,0	-30 la -20 -35 la -25	0,5	5,9	67,8	71,9
37	Exp. 17 -20 la -15 -20 la -15	2,0	-10 la -5 -10 la -5	0,5	6,2	70,5	66,7
39	Exp. 18 -10 la -5 -10 la -5	3,0	-10 la 0 -10 la 0	0,5	3,4	77,6	63,7

41 <sup>1)</sup> Liniile superioare indică temperatura internă efectivă în timpul adaosului. Liniile inferioare indică  
domeniul de temperatură internă efectivă în timpul agitării.

43 <sup>2)</sup> Exp. 15: rezultatele unui experiment în condițiile prezentate.

<sup>3)</sup> Aria picului %

45 <sup>4)</sup> Randamentele au fost corectate prin puritate (HPLC; aria picului %)

<sup>5)</sup> Nt: netestat

Așa cum se indică în tabelul 6, compusul 1 a fost obținut cu randament de 60% sau mai mult când s-a folosit *n*-butillitiu ca reactiv pe bază de litiu. Așa cum se arată în exemplul 16, reacția s-a dovedit a avea loc cu randament bun (mai mare de 70%) la temperatură constantă cuprinsă între - 40 și - 30°C.

**Exemplul 13. Purificarea compusului (1) (spălare cu acid clorhidric diluat)**

Compusul (k) (5,0 g, 0,028 mol) a fost dizolvat în aproximativ 66 ml THF anhidru. Reacția a avut loc așa cum s-a descris în exemplul 12 la o temperatură constantă de aprox. -35°C. Stratul de hexan obținut din amestecul de reacție s-a spălat cu acid clorhidric diluat (în aceeași cantitate ca și stratul organic).

După spălare stratul organic s-a uscat pe sulfat de sodiu, a fost filtrat și o parte a filtratului a fost analizată prin HPLC în condițiile date în exemplul 12. Rezultatele sunt prezente în tabelul 7.

*Tabelul 7*

*Rezultatele analitice pentru fiecare strat de hexan după spălarea cu acid clorhidric diluat*

Strat hexan <sup>1)</sup> (ml)	HCl (mol/L)	Reziduu (g)	Compus (k) <sup>2)</sup>	MTPC <sup>2,3)</sup>	Compus (l) <sup>2)</sup>	Recuperare (%)
25	- <sup>4)</sup>	1,5	6,0	11,8	54,7	-
50	0,1	2,9	6,6	12,4	58,7	100
50	1,0	2,6	1,8	13,0	61,2	100
50	2,5	2,6	0,4	12,6	62,4	100
50	3,5	2,6	0,2	12,7	64,2	100

<sup>1)</sup>Stratul de hexan obținut din amestecul de reacție a fost împărțit în 5 părți (25 ml pentru amestecul intact, și 4 părți de 50 ml pentru spălare). Fiecare parte de 50 ml a fost spălată cu HCl diluat, listat în tabelul 7, și straturile de hexan recuperate s-au analizat prin HPLC.

<sup>2)</sup>aria picului %

<sup>3)</sup>MTPC; 2-metoxi-6-trimetilsililpiridină 3-carbaldehidă

<sup>4)</sup>Nespălat

Așa cum se arată în tabelul 7, compusul (k) a fost aproape îndepărtat prin spălare cu acid clorhidric diluat. Când s-a folosit pentru spălare 1,0 mol/ml și mai mult acid clorhidric concentrat, s-a obținut compusul (l) cu puritate bună.

2-metoxi-6-trimetilsililpiridină 3-carbaldehidă (MTPC), intermediarul formilat al compusului (k) a fost cu greu îndepărtat prin această metodă.

**Exemplul 14. Purificarea compusului (l) (spălare în etape cu acid clorhidric diluat)**

Compusul (k) (5,0 g, 0,028 mol) a fost dizolvat în aproximativ 66 ml THF anhidru. Reacția a avut loc așa cum s-a descris în exemplul 12 la o temperatură constantă în jur de -35°C. Stratul de *n*-hexan obținut din amestecul de reacție fost spălat pe rând (de sus în jos) cu acid clorhidric diluat, listat în tabelul 8 (aceeași cantitate de strat organic).

După spălare, stratul acid apos a fost separat, neutralizat cu carbonat de sodiu și apoi extras cu *n*-hexan. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de magneziu, filtrat iar o parte a filtratului a fost analizată prin HPLC în condițiile date în exemplul 12. Rezultatele sunt rezumate în tabelul 8.

Rezultatele analitice pentru extractele de hexan din stratul apos neutralizat care a fost obținut prin spălarea stratului de hexan original cu acid clorhidric diluat, în următoarea ordine (de sus în jos).

Tabelul 8

HCl (mol/L)	Reziduu (g) <sup>1)</sup>	Compus (k) <sup>2)</sup>	Compus (l) <sup>2)</sup>	Recuperare (%)
Spălare cu apă	-	NT <sup>3)</sup>	NT	-
0,1	0,40	24,9	10,7	-
0,1	0,04	NT	NT	-
1,0	0,21	67,0	13,7	-
2,5	0,28	71,0	3,0	-
5,0	0,54	13,0	4,0	-
Residuu <sup>4)</sup>	7,27	ND <sup>5)</sup>	77,9	98,3

<sup>1)</sup> Fiecare spălare cu acid clorhidric diluat s-a neutralizat cu carbonat de sodiu și amestecul a fost extras cu *n*-hexan. Stratul organic a fost uscat, filtrat și filtratul a fost evaporat sub presiune redusă până la uscare.

<sup>2)</sup> HPLC (aria picului %)

<sup>3)</sup> Netestat

<sup>4)</sup> Reziduu stratului de hexan după spălarea în etape.

<sup>5)</sup> Nedetectat: mai mic decât limita de detecție

Așa cum se indică în tabelul 8, stratul de hexan a fost purificat în mod convenabil prin spălări în mai multe etape cu acid clorhidric de diferite concentrații, pentru a da compusul (l) cu puritate ridicată.

**Exemplul 15. Purificarea compusului (l) (Purificare prin distilare)**

Compusul (k) (5,0 g, 0,028 mol) a fost dizolvat în aproximativ 66 ml THF anhidru. Reacția a avut loc așa cum s-a descris în exemplul 12 la o temperatură constantă de aproximativ -35°C. Amestecul de reacție obținut (strat de *n*-hexan) s-a recuperat și distilat la 81 până la 99°C sub presiune redusă (de aproximativ 0,35 mmHg). După distilare, reziduu din vasul de distilare a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel cu *n*-hexan iar apoi, cu un amestec de *n*-hexan și acetat de etil (50:1) pentru a da produsul purificat.

Reziduu și materialul purificat au fost analizate prin HPLC în condițiile de mai jos. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 9.

Condiții de lucru HPLC:

Coloană: Capcell Pack ODS UG120, 4,6 mm IDx150 mm

Faza mobilă: 50 mM amestec de fosfat monopotasic: acetonitril (1:1)

Lungime de undă: 220 nm

Viteza de curgere: aproximativ 1ml/min

Temperatura: temperatura camerei

Tabelul 9

*Rezultate analitice pe fracțiile de reziduu ale stratului de hexan, prin distilare*

	(g)	Compus (k) <sup>1)</sup>	MTPC <sup>1)</sup>	Compus (l) <sup>1)</sup>	Recuperare (%)
Amestec intact		3,6	13,5	71,5	
Fracție-1	0,19	47,3	36,1	8,7	-
Fracție-2	1,16	8,9	53,7	28,8	-

Tabelul 9 (continuare)

	(g)	Compus (k) <sup>1)</sup>	MTPC <sup>1)</sup>	Compus (l) <sup>1)</sup>	Recuperare (%)
Captor	1,17	70,3	ND <sup>2)</sup>	ND	-
Reziduu	5,13	0,3	3,1	89,9	75,9
Produs purificat <sup>3)</sup>	-	-	3,9	95	

<sup>1)</sup> aria picului %

<sup>2)</sup> Nedetectat: sub limita de detectare

<sup>3)</sup> Reziduu final a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel.

Așa cum se indică în tabelul 9, MTPC a fost aproape îndepărtat prin distilare. Purificarea ulterioară prin cromatografie pe silicagel a permis obținerea compusului (l) cu puritate excelentă. Distilarea la temperatură mai mare decât cea din tabelul 9 nu este de preferat, deoarece s-a observat colorarea și descompunerea compusului (l).

**Exemplul 16. Purificarea compusului (l) (recuperare ca sare de acid clorhidric)**

Compusul (k) (5,0 g, 0,028 mol) a fost dizolvat în aproximativ 66 ml THF anhidru. Reacția a avut loc așa cum s-a descris în exemplul 12, la o temperatură constantă de aproximativ -35°C. 10 g de amestec de reacție s-a dizolvat în 10 ml acid clorhidric 10 N și s-a agitat la temperatura camerei. Precipitatele galbene au fost filtrate și spălate cu o mică cantitate de acid clorhidric de 10 N și materia a fost dizolvată în aproximativ 10 ml apă. pH-ul soluției apoase a fost ajustat la aproximativ 8 prin adăugare de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu hexan, iar stratul organic a fost evaporat sub presiune redusă, până la uscare.

Reziduuul a fost analizat prin HPLC în condițiile date în exemplul 15. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 10.

Tabelul 10

*Rezultatele analitice pe extracte, prin neutralizarea sării de acid clorhidric obținută în 10 mol/l acid clorhidric*

	(g) <sup>1)</sup>	MTP <sup>2)</sup>	MTPC <sup>2)</sup>	Compus (l) <sup>2)</sup>	Recuperare (%)
Pre-Purificat	10	- <sup>3)</sup>	16,9	61,8	-
Post-Purificat	6	-	3,3	90,0	87,4

<sup>1)</sup> Greutatea reziduuului

<sup>2)</sup> Aria picului %

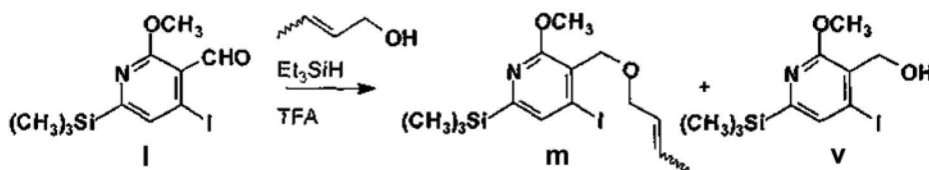
<sup>3)</sup> Netestat

Așa cum se indică în tabelul 10, produsul brut de reacție a fost colectat ca sare de acid clorhidric și sarea s-a recuperat ca și compus (l) prin neutralizare, MTPC-ul a fost aproape îndepărtat prin această metodă.

Compusul (l): ulei galben.

<sup>1</sup>H-RMN (499 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0,30 (9H, s) 4,05 (3H, s), 7,67 (1H, s), 10,19 (1H, s),  
EI:MS:m/z 335(M<sup>+</sup>).

## Exemplul 17. Sinteza compusului (m)



Acid trifluoracetic (28,5 ml, 375,3 mmol, 6,7 echiv.) s-a adăugat prin picurare la o temperatură de 0 până la 5°C, în atmosferă de gaz de azot, cu agitare, la un amestec de compus (I) (20,0 g, 56,0 mmol, conținut: 93,9% prin HPLC), trietilsilan (17,9 ml, 112,0 mmol, 2 echiv.) și 2-butenol (15,7 ml, 184,8 mmol, 3,3 echiv.). După agitare la temperatură timp de 30 min, amestecul a fost agitat la temperatură ambiantă timp de 20 h. O soluție apoasă carbonat de sodiu (208 g în 277 ml de apă) și 56 ml *n*-hexan au fost adăugate amestecului și stratul organic a fost separat iar stratul apos a fost extras cu 56 ml *n*-hexan. Straturile organice combinate au fost evaporate sub presiune redusă până la uscare. Reziduuul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel; silicagel (80 g, Fuji Silysia PSQ100B) cu un amestec de *n*-hexan-acetat de etil (73:3) ca eluant.

Rezultatele acestui exemplu sunt rezumate în tabelul 11 (Exp. 20). Exp. 19 din tabel indică rezultatele experimentale în condițiile prezentate; Josein, H.; Ko, S. B.; Bom, D. ; Curran, D. P., *Chem. Eur. J.* 1998, 4, 67-83. Curran, D. P. ; Ko, S. B. ; Josein, H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 2683 - 2684. În condițiile arătate s-a folosit diclormetan ca solvent de reacție. Fără diclormetan s-a obținut un nivel egal al produsului în ceea ce privește calitatea și randamentul.

Tabelul 11

	Solvent	Timp (h)	HPLC (% aria picului)			
			(l)	(m)	(v)	Altele
Exp. 19	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	17	1,19	68,08	16,94	13,79
Exp. 20	Pur	20	0,40	64,38	24,40	10,82

## Condiții de operare HPLC:

Coloană: GL Science Inertsil ODS-2, 0,46 cm ID x 25 cm

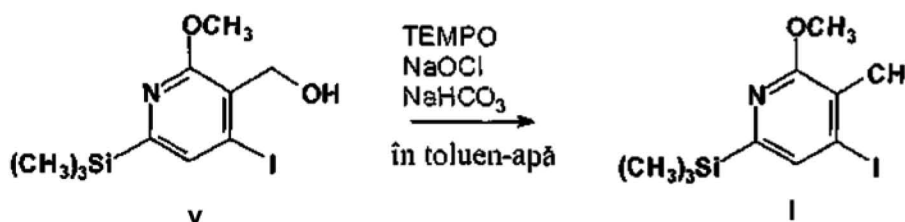
Temperatură: temperatură constantă la aproximativ 40°C

Viteza de curgere: 1 ml/min

Faza mobilă: acetonitril - 10 mM fosfat monopotasic (5:1)

Identificat: 254 nm

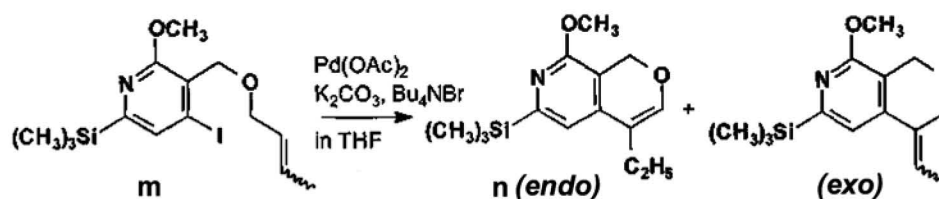
## Exemplul 18. Sinteza compusului (I) (2)



# RO 122639 B9

O soluție apoasă de hipoclorit de sodiu (clor disponibil; minimal 5%, 4,5 g, 3,0 mmol, 1,05 echiv.) s-a adăugat la un amestec de compus (v) (1,00 g, conținut; 98,43%, 2,9 mmol), TEMPO (2,3 mg, 0,015 mmol, 0,005 echiv.) și 7% (greutate/volum) carbonat acid de sodiu (7,0 ml) în 8,7 ml toluen, la o temperatură cuprinsă între 0 și 5°C, iar apoi amestecul a fost agitat la temperatura cuprinsă între 0 și 5°C timp de 2 h. La amestec s-a adăugat sulfat de sodiu 10% (3,7 ml, 2,9 mmol), și amestecul rezultat a fost agitat la o temperatură cuprinsă între 0 și 5°C timp de 30 min. Materialul insolubil din amestec a fost îndepărtat prin filtrare și materialul de pe hârtia de filtru a fost spălat de trei ori cu 1 ml toluen. Stratul organic al filtra tului a fost separat și spălat cu 10 ml apă, uscat pe 2g sulfat de sodiu, filtrat și deshidratat a fost spălat cu toluen. Filtratul și apa de spălare au fost combinate și apoi evaporate sub pre siune redusă până la uscare. Compus (l): ulei galben, 0,93 g (87% randament), conținut: 90,60% prin HPLC (vezi exemplul 17).

## Exemplul 19. Sinteza compusului (n) (1)



Compusul (m) (1,60 g) a fost dizolvat în solvenții listați în tabelul 12, la soluție s-au adăugat 0,83 g bromură de tetrabutilamoniu, 0,71 g carbonat de potasiu și 57 mg acetat de paladiu. Fiecare reacție a avut loc în condițiile date în tabelul 12.

Amestecul de reacție a fost turnat în 18 ml *n*-hexan răcit pe gheață cu agitare. Materialul insolubil a fost filtrat prin sucțiune și materialul a fost spălat de trei ori cu 6ml – hexan. Filtratul și apa de spălare au fost combinate și apălate de 2 ori cu 9ml apă, uscate pe sulfat de sodiu anhidru și apoi evaporate sub presiune redusă până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel cu *n*-hexan-acetat de etil (95:5) ca eluant.

Exp. 21 din Tabelul 12 a fost rezultatul unui experiment efectuat în condițiile arătate; Josien, H.; Ko, S. B.; Bom, D.; Curran, D. P., *Chem. Eur.J.* 1998, 4, 67-83. Curran, D. P.; Ko, S. B.; Josien, H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 2683-2684.

Raportul dintre formele endo și exo pentru fiecare produs purificat a fost măsurat prin HPLC.

Așa cum se indică în tabelul 12 s-au obținut o selectivitate (raport endo - exo) și randament izolat satisfăcătoare atunci când THF a fost folosit ca solvent de reacție în condiții de reflux (exp. 25-27). Randamentele izolate pentru (exp. 25-27) au fost mai mari cu 10 % sau cu mai mult decât cele din condițiile raportate (exp. 21).

Tabelul 12

	Solvent	Temperatură	Timp (h)	Raport	Randament (%)
Exp. 21	DMF	85°C	1,5	2,3	69
Exp. 22	CHCl <sub>3</sub>	Reflux	5,0	3,1	-
Exp. 23	Tol	85°C	96,0	3,7	-
Exp. 24	MeCN	85°C	2,0	4,3	-
Exp. 25	THF	Reflux	4,0	6,6	79
Exp. 26	THF	Reflux	5,0	7,0	84
Exp. 27	THF	Reflux	4,0	7,1	82

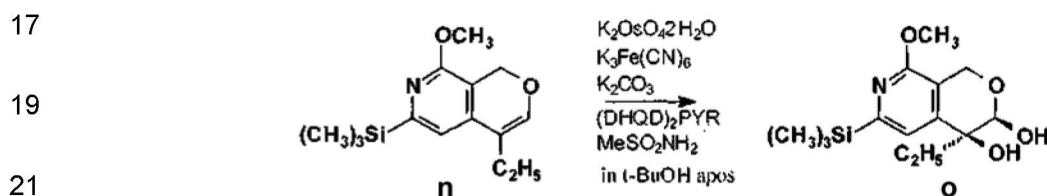
DMF: N,N-dimetilformamidă; Tol: toluen; MeCN: acetonitril; THF: tetrahidrofuran; Raport: aria picului pentru forma endo/aria picului pentru forma exo (HPLC); Randament: randament izolat, - : nedeterminat; condiții de lucru HPLC; vezi Exemplul 17.

1 **Exemplul 20. Sinteza compusului (n) (2)**

3 La o soluție de compus (m) (1,27 g, 2,6 mmol, conținut: 78,7%) în amestec cu 20 ml  
 4 diizopropileter - acetonitril - apă (4:3:1), s-a adăugat bromură de tetrabutilamoniu (0,82 g,  
 5 2,6 mmol), N,N-diizopropiletamină (3,48 ml, 20,8 mmol, 8 echiv.) și acetat de paladiu (57 mg,  
 6 0,26 mmol), iar amestecul rezultat s-a încălzit la reflux timp de 30 min. După răcire până la  
 7 o temperatură de 20°C sau mai mică, materialul solubil din amestec a fost filtrat prin suucțiune  
 și materialul filtrat a fost spălat de 3 ori cu 2,6 ml *n*-hexan.

8 La filtratul combinat cu soluția de spălare s-a adăugat 10 ml *n*-hexan și sulfid de sodiu  
 9 10% (16 ml, 13,0 mmol, 5 echiv.). Stratul organic a fost separat și spălat continuu cu 16,4 ml  
 10 acid clorhidric 1 N și apoi de ori cu 10 ml apă. Soluția organică a fost evaporată sub presiune  
 11 redusă până la uscare. Compus (n); ulei tanat, 0,83 g (91% randament), conținut: 73,3% prin  
 HPLC (vezi Exemplul 17), raport endo-exo: 10,6.

12 Astfel, selectivitatea a fost remarcabil îmbunătățită în comparație cu cea din Exp. 21  
 13 din Tabelul 12. Randamentul a fost de asemenea îmbunătățit cu 20% față de cel din Exp. 21  
 14 din Tabelul 12.

15 **Exemplul 21. Sinteza compusului (o)**

22 La o soluție de fericianură de potasiu (195,7 g, 0,59 mol), au fost adăugate carbonat  
 23 de potasiu (82,1 g, 0,59 mol) și metansulfonamidă (37,7 g, 0,40 mol) în 990 ml apă,  
 24 (DHQD)<sub>2</sub>PYR (4,36 g, 4,95 mmol) și 1,0 mmol osmiat de potasiu (VI) dihidrat și amestecul  
 25 a fost agitat la în jur de 5°C timp de 1 h.

26 La amestecul agitat, a fost adăugat compusul (n) (77,8 g, 0,18 mol, conținut: 61,5%)  
 27 și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura menționată pentru încă 20 h. La amestec  
 28 s-au adăugat 74,9 g sulfid de sodiu pudră și agitarea a fost continuată timp de 30 min. Mate-  
 29 rialul insolubil din amestec a fost filtrat pe suport Celite și materialul de pe suport a fost spălat  
 30 de 4 ori cu 770 ml acetat de etil. Stratul organic din filtrat a fost separat și stratul apos a fost  
 31 extras cu 770 ml acetat de etil. Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu  
 32 anhidru, filtrate și evaporate sub presiune redusă până la uscare. Reziduul a fost purificat  
 33 prin cromatografie pe coloană de silicagel cu un amestec de diclorometan-acetat de etil (4:1)  
 34 ca eluant; silicagel (280 g, Fuji Silysia PSQ100B). Compus (o); solid brun închis.

35 Așa cum se indică în Tabelul 13, folosirea osmiatului de potasiu ca oxidant în loc de  
 36 oxid de osmiu, înalt volatil, a afectat nivelul egal al randamentului izolat și excesul de enantio.

37 *Tabelul 13*

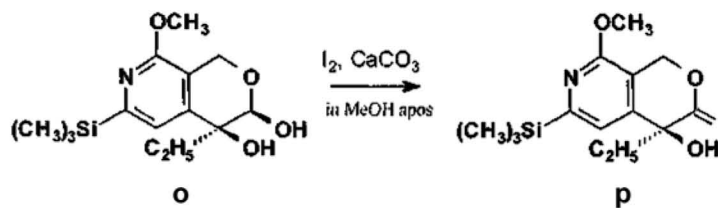
	Oxidant	Randament (%)	%ee
41 Exp. 28	OsO <sub>4</sub>	82 to 95	95,6 la 96,2
42 Exp. 29	K <sub>2</sub> OsO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O	94	95,9

43 Exp. 28: efectuat în condițiile descrise; Josein, H.; Ko, S.B.; Bom, D.; Curran, D.P., Chem. Eur. J. 1998, 4, 67-83.  
 Curran, D.P.; Ko, S.B.; Josein, H., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34, 2683-2684.

44 %ee: Compusul (o) obținut aici a fost convertit în compus (p) prin metoda descrisă în exemplul 22 și excesul de  
 45 enantio a fost măsurat prin metoda HPLC chiral (vezi Exemplul 22).

46

## Exemplul 22. Sinteza compusului (p)



La o soluție care conține 70 g de compus (o) într-un amestec 1,0 l de metanol și apă (10:1), s-a adăugat, cu agitare, la temperatura ambiantă, iod (cantitatea este dată în tabelul 14) și 47,1 g carbonat de calciu pudră. Amestecul de reacție a fost agitat la o temperatură și pe o perioadă care sunt indicate în tabelul 14.

Un litru de sulfat de sodiu 10% și 1,0 l cloroform și amestecul rezultat a fost agitat la temperatură ambiantă timp de 30 min. Materialul insolubil a fost îndepărtat prin filtrare și stratul organic din filtrat a fost separat. Stratul apos a fost extras de 2 ori cu 500 ml cloroform. Extractele au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și apoi evaporate sub presiune redusă până la uscare.

Folosind 4 echivalenți de iod în condiții de reflux această reacție a fost realizată în 5 h, în aproximativ o zecime mai puțin decât perioadele din condițiile raportate cu randa mente comparabile.

Tabelul 14

	Iod (echiv.)	Temperatură	Timp (ore)	Randament (%)
Exp. 30	9	Ambientală	48	86
Exp. 31	4	Ambientală	72	86
Exp. 32	4	40°C	48	88
Exp. 33	4	60°C	20	88
Exp. 34	4	Reflux	5	84

Exp. 30: efectuat în condițiile raportate; Josien, H.; Ko, S. B.; Bom, D.; Curran, D. P., *Chem. Eur. J.* 1998, 4, 67-83. Curran, D. P.; Ko, S. B.; Josien, H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34, 2683-2684; Randament (%): randamente izolate

### Condiții de lucru HPLC:

Coloană: GL Science Inertsil ODS-2, 0,46 cm IDx25 cm

Temperatură: temperatură constantă în jur de 40°C

Viteza de curgere: 1 ml/min

Faza mobilă: 10 mM fosfat monopotasic - acetonitril (4:3)

Identificat: 254 nm

### Condiții de lucru HPLC chiral:

Coloană: DAICEL CHIRALCEL OD-H, #ODH0CE-AK031, 0,46 cm IDx25 cm

Cartuș de siguranță: DAICEL CHIRALCEL OD-H, 0,4 cm IDx1 cm

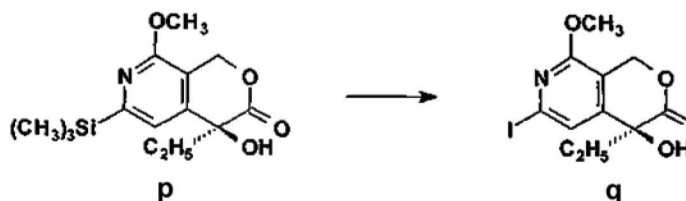
Temperatură: temperatură constantă în jur de 25°C

Viteza de curgere: 0,5 ml/min

Faza mobilă: amestec de n-hexan - etanol (200:1)

Identificat: 254 nm

## Exemplul 23. Sinteza compusului (q)



Reactivii din tabel au fost adăugați la o soluție care conține 50,2 g de compus (p) în aproximativ 400 ml solvent (dat în tabelul 15), iar amestecul rezultat a fost agitat la o temperatură dată timp de ore. La amestecul de reacție s-a adăugat sub agitare 1,7 l carbonat de sodiu 20%, 1,0 l sulfid de sodiu 10% și 550 ml cloroform. Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras de 2 ori cu 550 ml cloroform. Extractele au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și apoi evaporate sub presiune redusă până la uscare. Conținutul de compus (q) în reziduu a fost cuantificat prin HPLC. Rezultatele sunt rezumate în tabelul 15.

Această conversie a fost executată în mod satisfăcător prin utilizarea NCS - NaI la 65°C în acid acetic (Exp. 39). Perioada necesară pentru efectuare a fost aparent scurtă și randamentele de compus (q) în aceste condiții au fost mai mari decât cele raportate [Experiment comparativ 1 (Com. 1)] cu 50% sau cu mai mult.

Tabelul 15

	Solvent	Reactiv	Echiv.	Temperatură	Timp (ore)	Randament (%)
Com. 1	*)	ICI	4	RT la 40°C	48	45
Exp. 35	AcOH	NIS	12	65°C	45	63
Exp. 36	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	I <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag	2	Ambientală	17	97
Exp. 37	AcOH	NCS - NaI	6	65°C	16	95
Exp. 38	AcOH	NCS - NaI	6	65°C	16	93
Exp. 39	AcOH	NCS - NaI	6	65°C	15	94

\*) un amestec de diclormetan și cloroform (3:2), AcOH: acid acetic, ICl: monoclorură de iod, NIS: N-iodo succinimidă, NCS: N-clorosuccinimidă, Echiv.: raport molar al reactivilor folosiți Randamente: randamente izolate.

## Exemplul 24. Purificarea compusului (q) (1)

63 g de compus (q) (puritate 89,2% prin HPLC) obținut în exemplul 23 a fost suspendat în 150 ml metanol, la suspensie a fost adăugat în picătură hidroxid de sodiu 0,2 N cu agitare continuă, agitarea continuându-se timp de 2 h. Soluția alcalină a fost spălată de 3 ori cu 400 ml cloroform, iar pH-ul stratului apos a fost ajustat la 1-2 cu acid clorhidric 6 N și soluția acidifiată a fost extrasă de 3 ori cu 400 ml cloroform. Stratul de cloroform a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și apoi evaporat sub presiune redusă până la uscare. Compus (q) (Exp. 40); puritate 97,7% (% aria picului; condiții de lucru HPLC: vezi exemplul 25).

## Exemplul 25. Purificarea compusului (q) (2)

50 g de compus (q) purificat prin metoda descrisă în exemplul 234 a fost dizolvat în 240 ml cloroform și pe suprafața soluției au fost adăugați ușor 400 ml *n*-hexan. Amestecul a fost lăsat să stea la temperatura camerei timp de 15 h. Precipitatele din amestec au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost evaporat sub presiune redusă până la uscare (Exp. 41).

# RO 122639 B9

Compusul (q) (Exp. 40) obținut în Exemplul 24 (93 - 96% exces de enantio) a fost purificat optic prin această metodă. Compusul (q) (Exp. 41) obținut aici prezintă 99,7–99,9% exces de enantio identificat prin HPLC chiral indicată mai jos.

Condiții de lucru HPLC:

Coloană: GL Science Inertsil ODS-2, 0,46 cm ID x 25 cm

Temperatură: temperatură constantă de aproximativ 40°C

Viteza de curgere: 1 ml/min

Faza mobilă: amestec de acetonitril - 10 mM fosfat monopotasic (5:3)

Identificat: 254 nm

Condiții de lucru HPLC chiral:

Coloană: DAICEL CHIRALPAK AD-H, # ADH0CE-BC037, 0,46 cm ID x 25 cm

Cartuș de siguranță: DAICEL CHIRALPAK AD-H, 0,4 cm ID x 1 cm

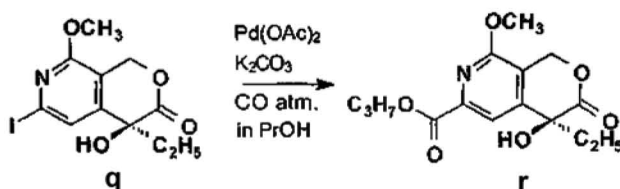
Temperatură: temperatură constantă de aproximativ 25°C

Viteză de curgere: 1 ml/min

Faza mobilă: un amestec *n*-hexan-2-propanol (25:1)

Identificat: 254 nm

## Exemplul 26. Sinteza compusului (r)



O soluție de Compus (q) (42,8 g, 0,10 mol, conținut: 84,5%), acetat de paladiu (1,34 g, 6,0 mmol) și carbonat de potasiu (24,7 g, 0,18 mol) în 490 ml propanol au fost introduse într-un vas de reacție. Gazul a fost eliminat din vas prin suucțiune și eliberat cu gaz de azot, degazei ficat din nou prin suucțiune și apoi înlocuit cu monoxid de carbon. Amestecul s-a agitat la 60°C în atmosferă de monoxid de carbon timp de 18 h. Materialul insolubil a fost filtrat pe suport Celite și materialul a fost spălat cu 300 ml de acetat de etil. La filtrat s-au adăugat 150 ml acid clorhidric 1N și 300 ml soluție salină și amestecul a fost scuturat puternic. Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras cu 300 ml acetat de etil. Stratele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și apoi evaporate sub presiune redusă până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel; silicagel (100 g, Fuji Silysia PSQ100B) cu un amestec de cloroform și metanol (99:1) ca eluant. Compus (r): ulei brun închis, 30,3 g (70% randament), conținut: 73,4% cuantificat prin HPLC.

Condiții de lucru HPLC:

Coloană: GL Science Inertsil ODS-2, 0,46 cm ID x 25 cm

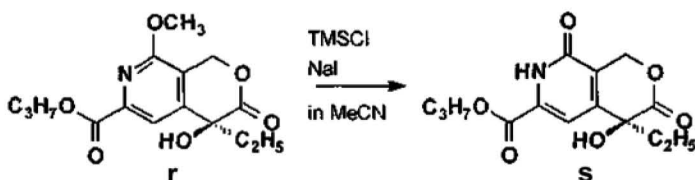
Temperatură: temperatură constantă de aproximativ 40°C

Viteză de curgere: 1 ml/min

Fază mobilă: 10 mM fosfat monopotasic - acetonitril (4:3)

Identificat: 254 nm

## Exemplul 27. Sinteza compusului (s)



# RO 122639 B9

1 Clorotrimetilsilan (23,3 ml, 0,18 mmol) s-a adăugat prin picurare la temperatura  
camerei în atmosferă de gaz de azot într-o soluție amestecată prin agitare de compus (r)  
3 (28,7 g, 68,2 mmol, conținut: 73,4%) și iodură de sodiu (27,6 g, 0,18 mol) în 141 ml aceto  
nitril absolut. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h. La amestec s-au  
5 adăugat 8 ml de acid clorhidric 1N și sulfat de sodiu 10% (232 ml), iar amestecul rezultat a  
fost agitat timp de 30 min. Amestecul a fost extras cu acetat de etil și stratul organic a fost  
7 separat și evaporat sub presiune redusă până la uscare.

Compus (s): 22,3 g (randament 95%), conținut: 85,6% cuantificat prin HPLC (după  
9 cum urmează).

Condiții de lucru HPLC:

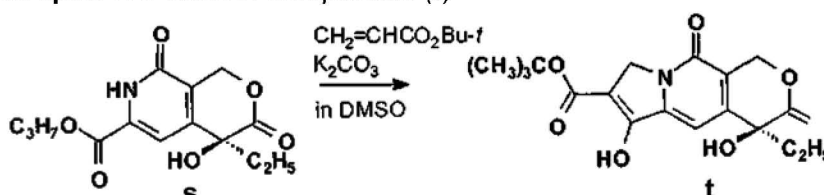
11 Coloană: GL Science Inertsil ODS-2, 0,46 cm ID x 25 cm

Temperatură: temperatură constantă în jur de 40°C

13 Viteza de curgere: 1 ml/min

Faza mobilă: 10 mM fosfat monopotasnic-acetonitril (5:2). Identificat: 254 nm

## 15 Exemplul 28. Sinteza compusului (t)



O soluție care conține 0,50 g de compus (s) în 7 ml dimetilsulfoxid (DMSO) în pre  
zență de 0,4 g dintr-o bază anorganică (carbonat de cesiu sau potasiu) a fost agită la 50°C  
23 în atmosferă de argon, timp de 20 min. La amestecul astfel agitat s-au adăugat 1,8 g în  
picătură *tert*-butilacrilat și amestecul rezultat a fost agitat la 50°C în atmosferă de argon, timp  
25 de 24 h. La amestecul răcit pe gheață s-au adăugat 10ml apă și 1 ml acid clorhidric concen  
trat și amestecul a fost extras de 4 ori cu 7ml de amestec de toluen și acetat de etil în raport  
27 4:1. Extractele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și evaporate sub  
presiune redusă până la uscare (Exp. 42 - 43). Reziduu a fost analizat prin HPLC (după cum  
29 urmează).

Conform celor indicate în tabelul 16, compusul (t) a fost obținut cu randament de 72%  
31 folosind ca bază carbonat de cesiu (exp. 42), pe de altă parte, atunci când s-a folosit ca bază  
carbonat de potasiu care este ieftin, randamentul obținut a fost apropiat de cel din exp 42.

33 Tabelul 16

35

	Bază	Randament (%)
Exp. 42	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	72
37 Exp. 43	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	77

39 Condiții de lucru HPLC:

Coloană: GL Science Inertsil ODS-2, 0,46 cm ID x 25 cm

41 Temperatură: temperatură constantă de aproximativ 40°C

Viteza de curgere: 1 ml/min

43 Faza mobilă: 10 mM fosfat monopotasnic-acetonitril (5:2)

Identificat: 254 nm

## 45 Exemplul 29. Sinteza lui SN-38

Un amestec de 0,50 g de compus (h) (1,82 mmol, conținut: 96,6%) și 0,36 g compus  
47 (e) (2,18 mmol) a fost încălzit la 90°C cu agitare în atmosferă de azot gazos timp de 7h, într-un  
amestec de 10 ml toluen - acid acetic (1:1) în prezență de 10 mg *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O. După răcire,

amestecul a fost evaporat sub presiune redusă până la uscare. După 2 îndepărtări azeotropice cu 10 ml toluen ale acidului acetic, s-au adăugat la reziduu 9 ml acetonă și suspensia a fost agitată în atmosferă de azot timp de 30 min. Solidul a fost colectat prin filtrare, spălat de 2 ori cu 2 ml acetonă și apoi uscat sub presiune redusă. SN-38 (exp. 45): solid ocru, 0,63 g (randament 89,1%), puritate: 99,6% prin HPLC (vezi Exemplul 9).

Exp. 44 din tabelul 17 prezintă rezultatele unui experiment realizat în condițiile prezentate; Henegar, K. E.; Ashford, S. W.; Baughman, T. A.; Sih, J. C.; Gu, R. L., *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6588-6597.

În atmosferă de azot gazos, puritatea și randamentul SN-38 sunt îmbunătățite după cum se arată în tabelul 17.

*Tabelul 17*

		Puritate (%)	Randament (%)
Exp. 44	Vas deschis	97,6	75
Exp. 45	Atm. N <sub>2</sub>	99,6	89

### **Exemplul 30. Sinteza cetonei triciclice**

Tot procedeul de sinteză al cetonei triciclice (h) începând de la compusul (l) este prezentat mai jos:

#### *(1) Sinteza compusului (m)*

28,5 ml de acid trifluoracetic (375,2 mmol, 6,7 echiv.) s-au adăugat prin picurare, la 0 - 5°C, în atmosferă de azot, la un amestec agitat care cuprinde compusul (l) (20,0 g, 56,0 mmol, 2 echiv., content: 93,9%), trietilsilan (17,9 ml, 112 mmol, 2 echiv.) și alcool butilic (15,7 ml, 184,8 mmol, 3,3 echiv.), și amestecul a fost agitat la temperatura respectivă timp de 30 de min. Amestecul a fost agitat timp de 20 h la temperatură ambiantă și apoi a fost adăugată o soluție apoasă de carbonat de sodiu (20,8 g în 277 ml de apă) și 56 ml *n*-hexan. Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras cu *n*-hexan (57 ml). Straturile organice combinate au fost evaporate sub presiune redusă până la uscare. Reziduuul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel; silicagel (80 g, Fuji Silysia PSQ100B), eluant; *n*-hexan - acetat de etil (73:3) pentru îndepărtarea produsului secundar, compusul (v) (4,95 g, 14,68 mmol, puritate 98,43%, randament 26%). Compusul (m); 17,8 g (randament 64%), conținut: 80,0% prin HPLC (vezi exemplul 17).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,24 (9H, s, TMS), 1,69 (3H, dd, J=1,0, 6,1 Hz, =CHCH<sub>3</sub>), 3,85-4,05 (2H, m, OCH<sub>2</sub>CH=), 3,93 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 4,55 (2H, s, OCH<sub>2</sub>), 5,55-5,83 (2H, m, CH=CH), 7,4 7(1 H, s).

Compusul (v); 5,0 g (randament 26%), conținut: 98,4% (HPLC).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,27 (9H, s, TMS), 2,45 (1H, t, J=6,8 Hz, OH), 3,99 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 4,79 (2H, d, J=6,8 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 7,49 (1H, s).

#### *(2) Sinteza compusului (n)*

Un amestec care conține compus (m) (1,27 g, 2,56 mmol, conținut: 78,73%), bromură de tetrabutilamoniu (0,82 g, 2,56 mmol) și acetat de paladiu (57 mg, 0,26 mmol) a fost încălzit sub reflux timp de 30 de min, în amestec de diizopropil eter - acetonitril - apă (4:3:1, 20 ml). După răcirea temperaturii interne până la o temperatură de 20°C sau mai mică, materialul insolubil al amestecului a fost îndepărtat prin filtrare și materialul a fost spălat cu 10 ml *n*-hexan. Filtratul și soluția de spălare au fost combinate și la soluție au fost adăugați 10 ml *n*-hexan și 16 ml sulfat de sodiu 10% (113 mmol, 5 echiv.). Stratul organic al amestecului a fost separat

# RO 122639 B9

1 și spălat succesiv cu 16,4 ml acid clorhidric 1 N și de 2 ori cu 10 ml apă. Stratul organic a fost  
2 evaporat sub presiune redusă, până la uscare. Compusul (n): ulei maroniu 0,83 g (randament  
3 91%), conținut: 73,34% prin HPLC, raportul endo - exo: 10,6 prin HPLC (vezi exemplul 17).

4  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,26 (9H, s, TMS), 1,12 (3H, t,  $J=7,3\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,31  
5 (2H, dq,  $J = 1,0, 7,3\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,94 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5,00 (2H, s,  $\text{OCH}_2$ ), 6,51 (1H, t,  $J=1,0$   
6 Hz,  $\text{OCH=}$ ), 6,83 (1H, s, aromatic-H).

## 7 (3) Sinteza compusului (o)

8 La o soluție de fericianură de potasiu (195,7 g, 0,59 mol), carbonat de potasiu  
9 (82,1 g, 0,59 mol) și metansulfonamidă (37,7 g, 0,40 mol) în 990 ml apă, a fost adăugat  
10 ( $\text{DHQD}$ )<sub>2</sub>PYR (4,36 g, 4,95 mmol) și 0,99 mmol osmiat de potasiu (VI) dihidrat și amestecul  
11 a fost agitat la aproximativ 5°C timp de 1 h. La amestec a fost adăugat compusul (n) (77,8 g,  
12 0,18 mol, conținut: 61,5%) și amestecul rezultat a fost agitat la aproximativ 5°C timp de 20 h  
13 și au fost adăugate 74,9 g pudră de sulfat de sodiu. Suspensia a fost agitată la aproximativ  
14 5°C timp de 30 de min. Și materialul insolubil a fost filtrat pe suport Celite. Materialul de pe  
15 suport a fost spălat de 4 ori cu acetat de etil (în total 770 ml). Stratul organic al filtratului a  
16 fost separat și stratul apos a fost mai departe extras cu 770 ml acetat de etil. Straturile  
17 organice combinate au fost uscate peste sulfat de sodiu anhidru și evaporate sub presiune  
18 redusă până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel;  
19 silicagel (700 g, Fuji Silysia PSQ100B), eluant: diclormetan - acetat de etil (4:1). Compus (o):  
20 solid brun închis.

## 21 (4) Sinteza compusului (p)

22 Un amestec care conține 70,2 g compus (o), 183,7 g iod (0,72 mol) și 36,23 g  
23 carbonat de calciu (0,36 mol) în 1,0 l metanol - apă (10:1,) a fost încălzit sub reflux timp de  
24 5 h. După răcire, a fost adăugat la amestec 1,0 l sulfat de sodiu 10% și 1,0 l cloroform și  
25 amestecul rezultat a fost agitat la temperatură ambiantă timp de 15 min. Materialul insolubil  
26 a fost filtrat prin suțiu și a fost spălat cu 0,5 l cloroform. Straturile organice combinate ale  
27 filtratului și ale soluției de spălare au fost separate și stratul apos a fost mai departe extras  
28 cu 0,5 l cloroform. Straturile combinate au fost uscate peste sulfat de sodiu anhidru, filtrate  
29 și evaporate sub presiune redusă până la uscare. Compusul (p): ulei brun închis, 53,6 g  
30 (randament global 81% din compusul (m)), conținut: 80,4% prin HPLC (vezi exemplul 22),  
31 96,2% ee prin HPLC chiral (vezi exemplul 22).

32  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,28 (9H, s, TMS), 0,94 (3H, t,  $J=7,4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,76  
33 (2H, q,  $J=7,4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,61 (1H, s, OH), 3,98 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5,23 (1H, d,  $J=15,6\text{Hz}$ ),  
34 5,54 (1H, d,  $J=15,6\text{Hz}$ ), 7,33 (1H, s, aromatic-H).

## 35 (5) Sinteza compusului (q)

36 Un amestec care conține 50,2 g compus (p) (0,14 mol, conținut: 80,4%, 96,2% ee),  
37 107,36 g N-clorsuccinimidă (0,80 mol) și iodură de sodiu (120,52 g, 0,80 mol) în 411 ml acid  
38 acetic a fost încălzit la aproximativ 65°C cu agitare timp de 16 h. După răcire, la amestec s-au  
39 adăugat succesiv 1,7 l carbonat de sodiu 20%, 1,0 l sulfat de sodiu și 0,6 l cloroform. Stratul  
40 organic al amestecului a fost separat și stratul apos a fost extras de două ori cu 0,6 l cloroform.  
41 Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și apoi  
42 evaporate sub presiune redusă până la uscare (q brut).

## 43 (6) Purificarea compusului (q) (1)

44 O suspensie de compus (q) brut (reziduul etapei precedente, puritate: 89,2% prin  
45 HPLC) în 150 ml metanol a fost adăugată prin picurare la 0,40 mol dintr-o soluție de hidroxid  
46 de sodiu 0,2 N cu agitare. Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 h.  
47 Amestecul alcalin a fost spălat de trei ori cu 400 ml cloroform și stratul apos a fost separat

# RO 122639 B9

și pH-ul a fost ajustat la 1-2 cu acid clorhidric 6 N. Soluția a fost extrasă de 3 ori cu 400 ml cloroform. Stratul organic a fost separat și uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și apoi evaporat sub presiune redusă până la uscare. Compus (q) semi-purificat, puritate: 97,7% prin HPLC (vezi exemplul 25). 1

## (7) Purificarea compusului (q) (2) 5

Compus (q) semi-purificat a fost dizolvat în 280 ml cloroform și la suprafața soluției a fost adăugat *n*-hexan și amestecul rezultat a fost plasat la temperatură ambientală timp de 15 h. Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare și filtratul a fost evaporat sub presiune redusă până la uscare. Compusul (q); ulei roșu-marونیu, 47,4 g (randament 86%), conținut: 84,5% prin HPLC (vezi exemplul 25), 99,7% ee prin HPLC chiral (vezi exemplul 25). 7

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,94 (3H, t,  $J=7,3\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,75 (2H, q,  $J=7,3\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,58 (1H, s, OH), 3,96 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5,16 (1H, d,  $J=15,6\text{Hz}$ ), 5,47 (1H, d,  $J=15,6\text{Hz}$ ), 7,59 (1H, s, aromatic-H),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +51,3$  ( $c = 0,981$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) 11

## (8) Sinteza compusului (r) 13

O soluție care conține 42,8 g compus (q) (0,10 mol, conținut: 84,5%), 1,34 g acetat de paladiu (5,95 mmol) și 24,67 g carbonat de potasiu (0,179 mol) în 490 ml propanol a fost degazeificată prin suțiuine și înlocuită cu argon gazos și degazeificată prin suțiuine și apoi înlocuită monoxid de carbon. Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 4 h. După răcire, materialul insolubil a fost îndepărtat pe suport Celite și materialul de pe suport a fost spălat cu 300 ml acetat de etil. Filtratul a fost spălat cu 150 ml acid clorhidric 1 N și 300 ml soluție salină și stratul apos a fost separat și extras cu 300 ml acetat de etil. 15

Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și apoi evaporate sub presiune redusă până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel; 200 g silicagel, eluant: cloroform-metanol (99:1). Compusul (r): ulei marونیu, 30,3 g (randament 70%), conținut : 73,4% prin HPLC (vezi exemplul 26). 17

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,88 (3H, t,  $J=7,3\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1,04 (3H, t,  $J=7,3\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1,82 (4H, m,  $\text{CH}_2 \times 2$ ), 3,69 (1H, s, OH), 4,09 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,34 (2H, t,  $J=6,8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 5,31 (1H, d,  $J=16,3\text{Hz}$ ), 5,61 (1H, d,  $J=16,3\text{Hz}$ ), 7,94 (1H, s, aromatic-H) 19

## (9) Sinteza compusului (s) 21

La o soluție agitată care conține 28,7 g compus (r) (68,2 mmol, conținut: 73,4%) și 27,6 g iodură de sodiu (0,18 mol) în 141 ml acetonitril absolut, au fost adăugați prin picurare 23,3 ml clortrietilsilan (0,18 mmol) la temperatură ambientală în atmosferă de azot. Amestecul a fost agitat la temperatură ambientală timp de 3 h și apoi stins (răcit) cu 8 ml acid clorhidric 1 N și 232 ml sulfat de sodiu 10%. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatură ambientală timp de 30 min. Amestecul a fost extras cu acetat de etil și stratul organic a fost separat și evaporat sub presiune redusă până la uscare. Compusul (s): 22,3 g (randament 95%), conținut: 85,6% prin HPLC (vezi exemplul 27). 23

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,00 (3H, t,  $J=7,3\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1,02 (3H, t,  $J=7,3\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1,83 (4H, m,  $\text{CH}_2 \times 2$ ), 3,75 (1H, s, OH), 4,35 (2H, t,  $J=6,8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 5,21 (1H, d,  $J=17,1\text{Hz}$ ), 5,61 (1H, d,  $J=17,1\text{Hz}$ ), 7,28 (1H, s, aromatic-H), 9,59 (1H, brs, OH). 25

## (10) Sinteza compusului (t) 27

O soluție care conține 0,50 g de compus (s) (1,46 mmol, conținut: 86,6%) și 0,40 g carbonat de potasiu (2,92 mmol) în 7 ml dimetilsulfoxid a fost agitată la 50°C în atmosferă de argon timp de 20 min. La amestecul astfel agitat a fost adăugat prin picurare 2,1 ml *tert*-butil acrilat (14,6 mmol) în atmosferă de argon și agitarea a fost continuată timp de 20 h. La amestecul agitat pe baie de gheață au fost adăugați 10 ml apă și 1 ml acid clorhidric concentrat. Amestecul a fost extras de 4 ori cu 7 ml toluen-acetat de etil (4:1). Extractele combinate au 29

# RO 122639 B9

1 fost spălate de 3 ori cu 5 ml apă, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și apoi evaporate  
sub presiune redusă până la uscare. Compusul (t) : 0,55 g (randament 77%), conținut: 75,0%  
3 prin HPLC (vezi exemplul 28).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (3H, t, J=7,4Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,58 (9H, s, t-Bu), 1,83  
5 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,68 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 5,25 (1H, d, J=17,8Hz), 5,69 (1H, d, J=17,8Hz), 7,01  
(1H, s, aromatic-H).

7 (11) *Sinteza compusului (h)*

La o soluție care conține 1,02 g de compus (t) (1,84 mmol, conținut: 66,0%) în 17 ml  
9 toluen, s-au adăugat cu agitare în atmosferă de argon 1,7 ml acid trifluoracetic. Amestecul  
a fost agitat în atmosferă de argon la 110°C timp de 100 min. După răcire, amestecul a fost  
11 evaporat sub presiune redusă până la uscare. Reziduu a fost suspendat în 50 ml diclormetan  
și materialul insolubil a fost filtrat pe o suport Celite. Filtratul a fost spălat cu 10 ml apă și  
13 stratul organic a fost separat iar stratul apos a fost extras de 3 ori cu 20 ml diclormetan.  
Extractele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și evaporate sub  
15 presiune redusă până la uscare. Compus (h); (S)-4-etil-7,8-dihidro-4-hidroxi-1H-pirano-[3,4-f]-  
17 indolidin-3,6,10 (4H)-trionă; 0,46 g (randament 77%), conținut: 80,7% prin HPLC (după cum  
urmează).

<sup>1</sup>H-RMN(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (3H, t, J=7,3Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,81 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
19 2,97 (2H, t, J=6,3Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,64 (1H, s, OH), 4,34 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5,25 (1H, d,  
J=17,1Hz), 5,68 (1H, d, J=17,1Hz), 7,22 (1H, s, H-aromatic).

21 Condiții de lucru HPLC

Coloană: Inertsil ODS-2, 0,46 cm ID x 25 cm

23 Temperatură: temperatură constantă în jur de 40°C

Viteză de curgere: 1 ml/min

25 Faza mobilă: 10 mM fosfat monopotasic-metanol (4:1)

Identificat: 254 nm

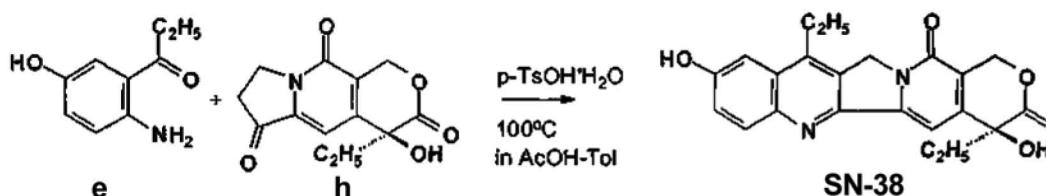
27 **Exemplul 31. Sinteza de 7-etil-10-hidroxicamptotecin (SN-38)**

29

31

33

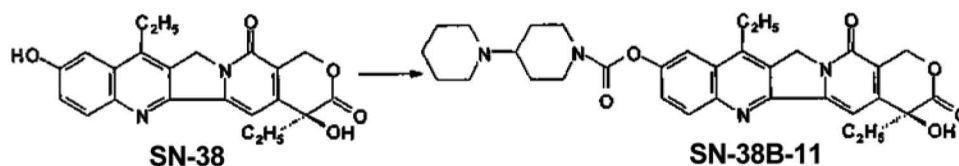
35



37 O suspensie de compus (h) (0,50 g, 1,82 mmol, conținut: 96,6%), obținut așa cum  
s-a descris în exemplul 30 (11), și compus (e) (0,36 g, 2,14 mmol) în prezență de 10 mg acid  
39 *p*-toluensulfonic monobazic în 10 ml acid acetic - toluen (1:1) a fost agitat la 100°C în  
atmosferă de gaz de azot timp de 18 h. Amestecul a fost evaporat sub presiune redusă și  
41 s-a adăugat 10 ml toluen la reziduu, iar apoi s-a evaporat sub presiune redusă până la  
uscare. Reziduu a fost suspendat în 9 ml acetonă și suspensia a fost agitată la temperatură  
43 ambiantă timp de 2 h. Suspensia a fost filtrată prin suțiuine, iar solidul colectat a fost spălat  
de 2 ori cu 2 ml acetonă și apoi uscat sub presiune redusă. SN-38: solid maroniu, 0,63 g  
45 (randament 89%), conținut: 97,7% prin HPLC (vezi exemplul 9).

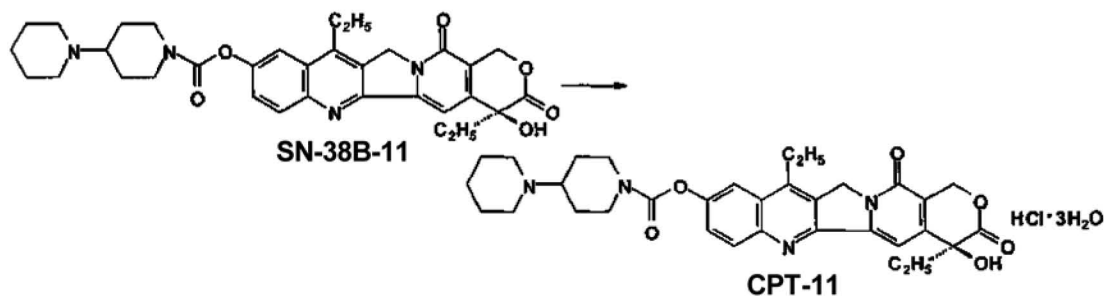
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,38 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>3</sub>),  
47 1,90 (2H, q, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,08 (2H, q, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,17 (2H, s, CH<sub>2</sub>O), 5,23 (1H, d, J=16  
Hz), 5,54 (1H, d, J=16 Hz), 7,34-7,39 (3H, m), 6,83 (1H, d, J=9 Hz).

**Exemplul 32. Sinteza 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi camptotecin (SN-38B-11)**



0,91 g de SN-38 ( 2,32 mmol), obținut așa cum s-a descris în exemplul 31, a fost transformat în 1,22 g SN-38B-11 (randament 89%, 99,8% ee prin condiții HPLC chiral; vezi exemplul 10) prin metoda raportată în literatură (S. Sawada, și colab., *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, 39, 1446).

**Exemplul 33. Sinteza clorhidratului de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carboniloxicamptotecin trihidrat (CPT-11)**



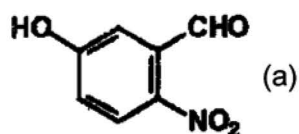
1,00 g SN-38B-11 (1,7 mmol), obținut așa cum s-a descris în exemplul 32, a fost dizolvat în 20 ml acid clorhidric 0,1 N prin încălzire la aproximativ 80°C. La soluție s-au adăugat 100 ml acetonitril și amestecul a fost agitat ușor la temperatura mediului ambiant timp de 15 h. Precipitatele au fost filtrate prin sucțiune și uscate sub presiune redusă și apoi umidificate. CPT-11: pudră cristalină de culoare galben pal, 0,95 mg (randament 89,9%).

Prin folosirea procedeeului de sinteză conform invenției pot fi sintetizate 2'-amino-5'-hidroxi propiofenonă și cetona tricyclică cu puritate mare, într-un interval de timp scurt cu un randament de recuperare ridicat, iar prin utilizarea acestora ca intermediari, se poate realiza cu eficiență sinteza totală analogilor de CPT.

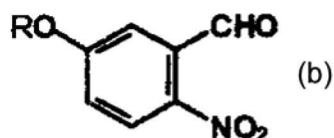
# RO 122639 B9

## Revendicări

1. Procedeu pentru prepararea de 2'-amino-5'-hidroxipropiofenonă pentru sinteza de analogi de camptotecin, unde din compusul (a):

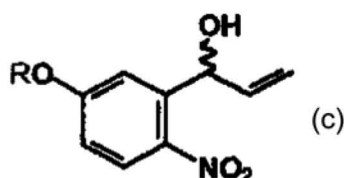


este produs compusul (b);



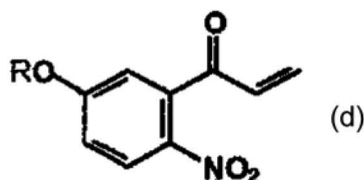
prin amestecarea compusului (a) cu un reactiv de benzilare și o bază și, agitarea acestui amestec în solvent sub reflux;

și din compusul (b) este produs compusul (c):



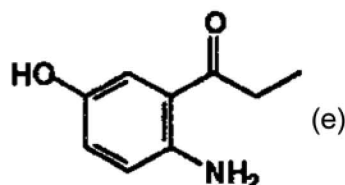
prin picurare de reactiv Grignard în compusul (b) sub atmosferă de gaz inert;

și din compusul (c) este produs compusul (d):



prin amestecarea compusului (c) cu un agent de oxidare și agitarea amestecului;

și din compusul (d) este produs compusul (e):



prin reducerea catalitică a compusului (d),

unde R este o grupare benzil.

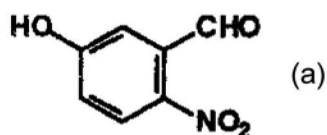
2. Procedeu conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că solventul este dimetilformamidă.

3. Procedeu conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că reactivul Grignard este bromură de vinil magneziu.

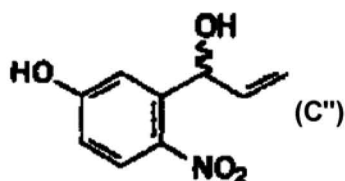
# RO 122639 B9

4. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** agentul de oxidare este un reactiv Jones, bioxid de mangan sau TEMPO- hipoclorit de sodiu. 1

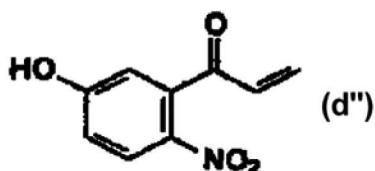
5. Procedeu pentru prepararea de 2'-amino-5'- hidroxipropiofenonă pentru sinteza de analogi de camptotecin, în care din compusul (a): 3



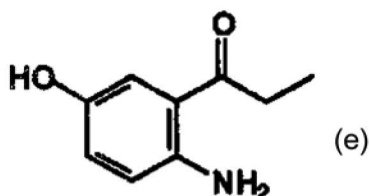
este produs compusul (c''): 9



prin picurare de reactiv Grignard în compusul (a) sub atmosferă de gaz inert; și din compusul (c'') este produs compusul (d''): 13



prin amestecarea compusului (c'') cu un agent de oxidare și agitarea amestecului; și din compusul (d'') este produs compusul (e): 17



prin reducerea catalitică a compusului (d''). 21

6. Procedeu conform revendicării 5, **caracterizat prin aceea că** reactivul Grignard este bromură de vinil magneziu. 23

7. Procedeu conform revendicării 5, **caracterizat prin aceea că** agentul de oxidare este un reactiv Jones, bioxid de mangan sau TEMPO-hipoclorit de sodiu. 25

