

(19)



(10) **LT 5282 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **5282**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>: **C07C 69/736**  
**C07C 67/31**  
**C07C 43/178**  
**C07C217/60**

(21) Paraiškos numeris: **2005 019**

(22) Paraiškos padavimo data: **2005 02 28**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2005 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2005 10 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/JP2002/009034**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2002 09 05**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2005 02 28**

(30) Prioritetas: —

(72) Išradėjas:

**Nobuyuki TANAKA, JP**  
**Tetsuro TAMAI, JP**  
**Harunobu MUKAIYAMA, JP**  
**Takehiro ISHIKAWA, JP**  
**Junichi KOBAYASHI, JP**  
**Hiromu HARADA, JP**  
**Satoshi AKAHANE, JP**

(73) Patent savininkas:

**Kissei Pharmaceutical Co., Ltd., 19-48, Yoshino, Matsumoto-shi, Nagano 399-8710, JP**

(74) Patentinis patikėtinis:

**Reda ŽABOLIENĖ, Gedimino pr. 45-6, LT-01109 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

**Tarpiniai junginiai fenoksiacto rūgšties darinių gamyboje ir jų panaudojimo būdas**

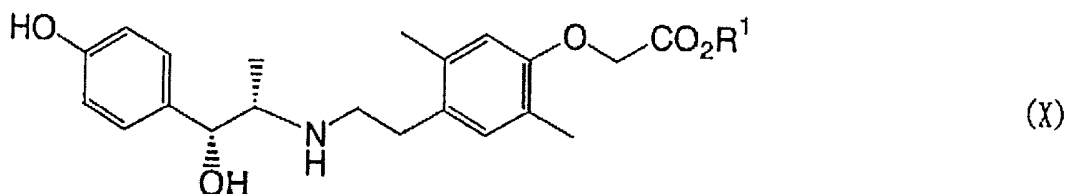
(57) Referatas:

Šis išradimas pateikia naujus tarpinius junginius, pateiktus bendra formule (I) ir kt., skirtus gamybai fenoksiacto rūgšties darinio, pateikto bendra formule (X) arba jo farmaciškai priimtinos druskos, kuris pasižymi beta-3-adrenoreceptorių stimuliuojančiu aktyvumu ir yra tinkamas nutukimo, hiperglikemijos, ligų, sukeltų žarnyno hiperkinezijos, polakiurijos, šlapimo nelaikymo, depresijos arba tulžies akmenligės gydymui arba profilaktikai.

Šis išradimas taip pat pateikia minėtų tarpinių junginių gavimo būdą ir minėtų tarpinių junginių panaudojimo būdą.

## IŠRADIMO TECHNIKOS SRITIS

Šis išradimas pateikia naujus tarpinius junginius, skirtus fenoksiacto rūgšties darinio, išreikšto bendra formule (X):



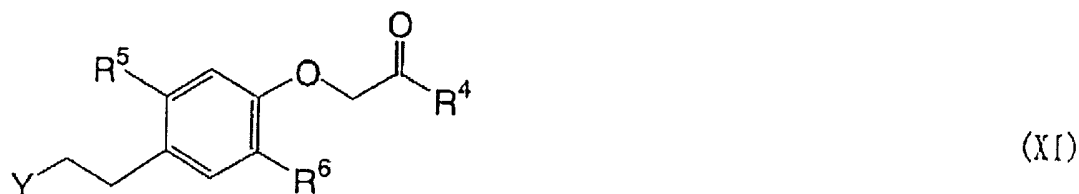
kurioje  $R^1$  yra žemesniojo alkilo grupė, arba jo farmaciškai priimtinos druskos, gamybai, kuris pasižymi  $\beta 3$ -adrenoreceptorių stimuliuojančiu aktyvumu ir yra tinkamas nutukimo, hiperglikemijos, ligų, sukeltų žarnyno hiperkinezija, polakiurijos, šlapimo nelaikymo, depresijos arba tulžies akmenligės gydymui arba profilaktikai. Šis išradimas taip pat pateikia minėtų tarpinių junginių gavimo būdą ir minėtų tarpinių junginių panaudojimo būdą.

## IŠRADIMO KILMĖ

WO2000/02846 atskleidžia fenoksiacto rūgšties darinio, išreikšto bendra formule (X), gavimo būdą, kuris apima amino, kurio formulė (IX):



poveikio alkilinimo agentu, išreikštu bendra formule (XI):



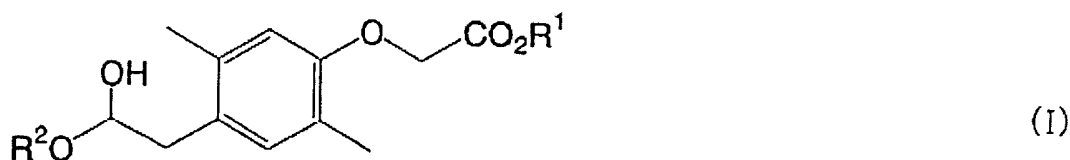
kurioje  $R^4$  yra žemesnioji alkoksigrupė,  $R^5$  ir  $R^6$  yra žemesniojo alkilo grupė, Y yra eliminuojanti grupė, tokia kaip p-toluensulfoniloksi- arba metansulfonilo grupė, chloro, bromo arba jodo atomas ir panašiai, pakopą, dalyvaujant arba nedalyvaujant bazei, pakopą. Tačiau WO2000/02846 neaprašo ir nepateikia šio išradimo junginio, išreikšto (I) bendra formule.

## IŠRADIMO APRAŠYMAS

Išradėjai intensyviai tyrinėjo naują tarpinį junginį, kuris tinkamai ir didelės išeigos gali būti paverčiamas (X) bendros formulės fenoksiacto rūgšties dariniu arba jo farmaciškai priimtina druska, ir atrado, kad fenoksiacto rūgšties darinys (X) labai didelės išeigos gali būti gaunamas iš naujo hemiacetalio junginio, išreikšto bendra formule (I). Be to, išradėjai atrado (I) hemiacetalio junginio iš 2,5-ksilenolio gavimo būdą patogiais būdais. Remiantis šiais atradimais, buvo atliktas šis išradimas.

Taigi, šis išradimas pateikia:

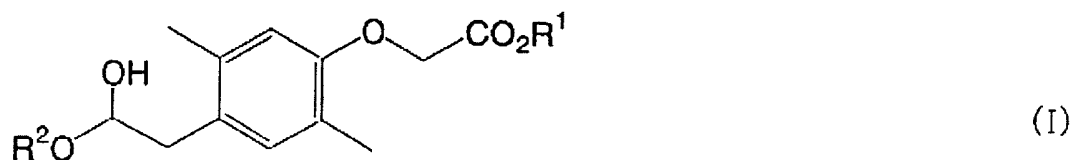
(1) junginį, išreikštą bendra formule (I):



kurioje kiekvienas  $R^1$  ir  $R^2$  nepriklausomai yra žemesniojo alkilo grupė;

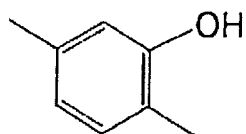
(2) junginį pagal aukščiau pateiktą (1), kurioje  $R^1$  ir  $R^2$  yra etilo grupė;

(3) junginio, išreikšto bendra formule (I):



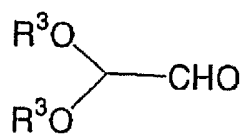
kurioje kiekvienas  $R^1$  ir  $R^2$  nepriklausomai yra žemesniojo alkilo grupė, gavimo būdą, kuris apima pakopas:

(a) junginio, išreikšto formule (II):



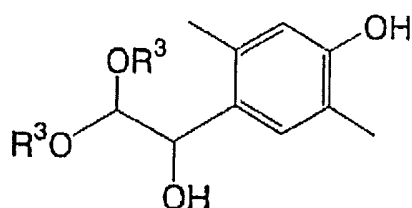
(II)

poveikį junginiu, išreikštu bendra formule (III):



(III)

kurioje  $R^3$  yra žemesniojo alkilo grupė, siekiant gauti junginį, išreikštą bendra formule (IV):



(IV)

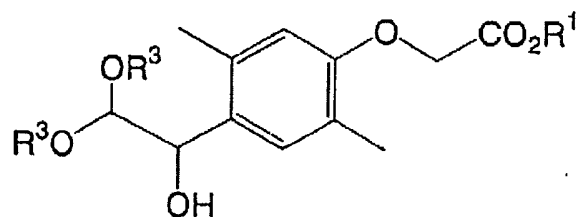
kurioje  $R^3$  yra toks, kaip apibūdinta aukščiau;

(b) minėto junginio, išreikšto bendra formule (IV), poveikį junginiu, išreikštu bendra formule (V):



(V)

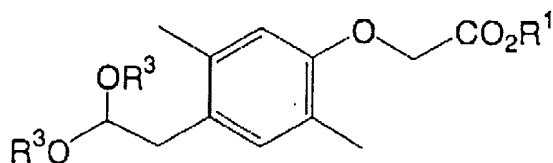
kurioje Z yra chloro, bromo arba jodo atomas ir  $R^1$  yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, siekiant gauti junginį, išreikštą bendra formule (VI):



(VI)

kurioje  $R^1$  ir  $R^2$  yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau;

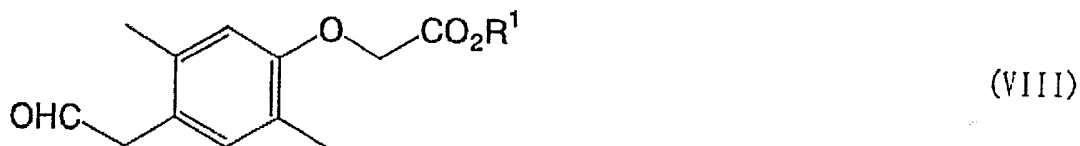
(c) minėto junginio, išreikšto bendra formule (VI), redukavimą, siekiant gauti junginį, išreikštą bendra formule (VII):



(VII)

kurioje  $R^1$  ir  $R^3$  yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau;

(d) minėto junginio, išreikšto bendra formule (VII), hidrolizavimą, siekiant gauti junginį, išreikštą bendra formule (VIII):



kurioje  $R^1$  yra toks, kaip apibūdinta aukščiau; ir

(e) minėto junginio, išreikšto bendra formule (VIII), poveikį  $R^2$ -OH, kurioje  $R^2$  yra toks, kaip apibūdinta aukščiau;

(4) būdą, remiantis aukščiau aprašytu (3), kur  $R^1$  ir  $R^2$  yra etilo grupė ir  $R^3$  yra metilo grupė;

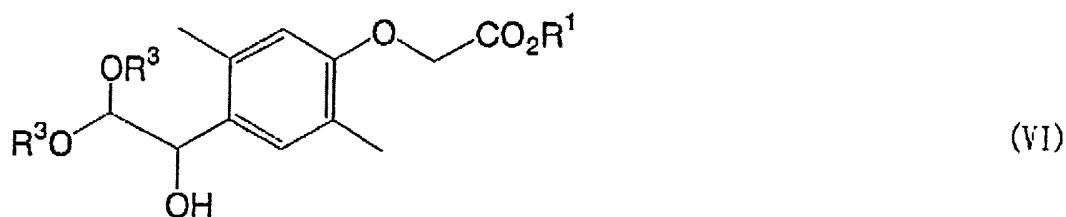
(5) junginį, išreikštą bendra formule (IV):



kurioje  $R^3$  yra žemesniojo alkilo grupė;

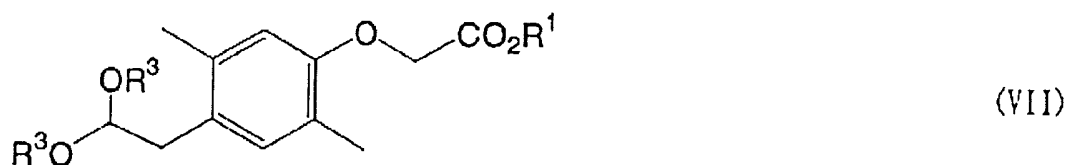
(6) junginį pagal aukščiau pateiktą (5), kur  $R^3$  yra metilo grupė;

(7) junginį, išreikštą bendra formule (VI):



kurioje kiekvienas  $R^1$  ir  $R^3$  nepriklausomai yra žemesniojo alkilo grupė;

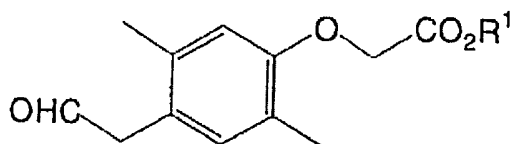
(8) junginį, išreikštą bendra formule (VII):



kurioje kiekvienas  $R^1$  ir  $R^3$  nepriklausomai yra žemesniojo alkilo grupė;

(9) junginį, pagal aukščiau pateiktą (7) arba (8), kur  $R^1$  yra etilo grupė ir  $R^3$  yra metilo grupė;

(10) junginį, išreikštą bendra formule (VIII):

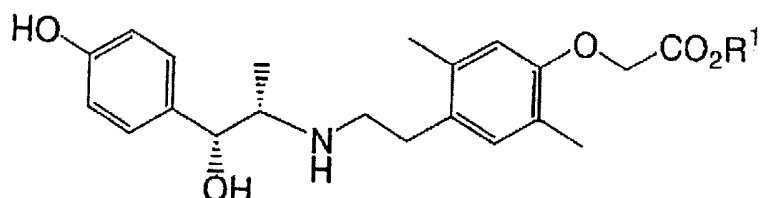


(VIII)

kurioje  $R^1$  yra žemesniojo alkilo grupė;

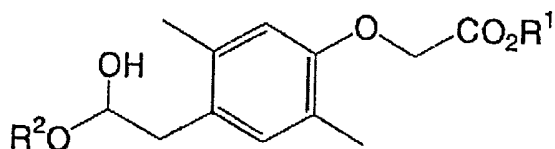
(11) junginį pagal 10 punktą, kurioje  $R^1$  yra etilo grupė;

(12) junginio, išreikšto bendra formule (X):



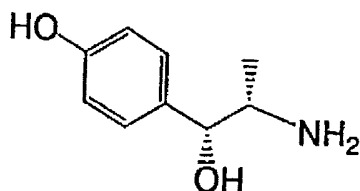
(X)

kurioje  $R^1$  yra žemesniojo alkilo grupė, arba jo farmaciškai priimtinos druskos gavimo būdą, kuris apima junginio, išreikšto bendra formule (I):



(I)

kurioje  $R^1$  yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, ir  $R^2$  yra žemesniojo alkilo grupė, poveikio junginiu, išreikštu formule (IX):



(IX)

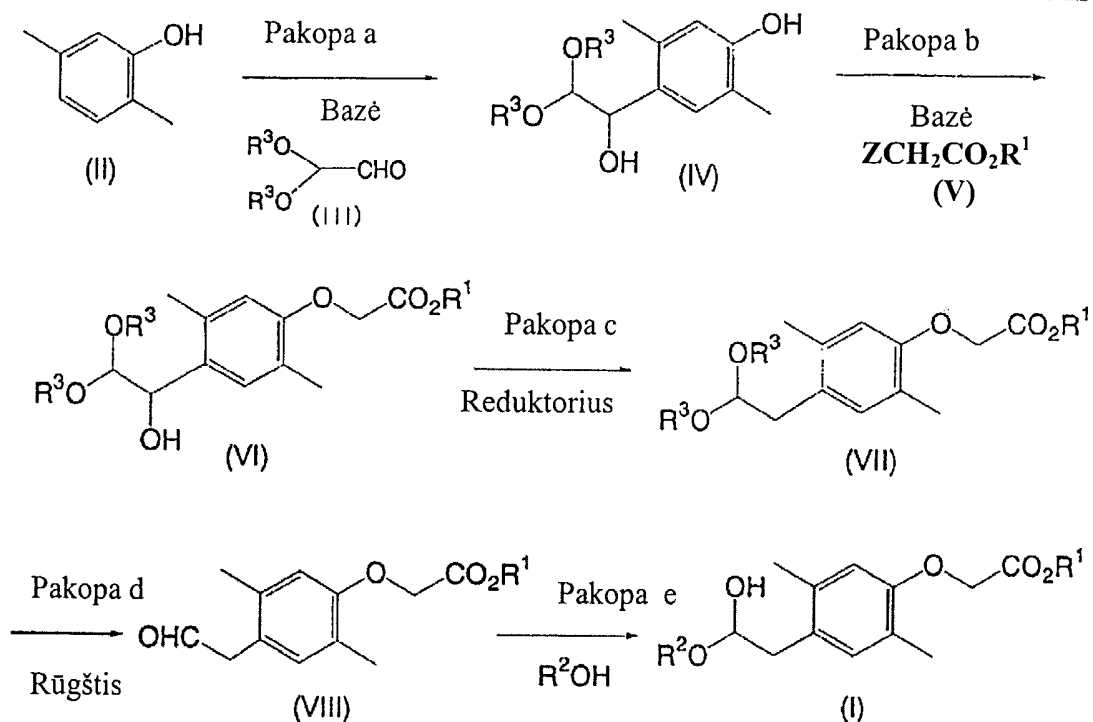
pakopą, dalyvaujant reduktoriui, ir po to minėto (X) junginio farmaciškai priimtinos druskos pasirinktinai sudarymą;

(13) būdą pagal aukščiau aprašytą (12), kur  $R^1$  ir  $R^2$  yra etilo grupė.

Šiame išradime terminas "žemesniojo alkilo grupė" reiškia linijinės arba šakotos grandinės alkilo grupę, turinčią 1 – 6 anglies atomus, tokią kaip metilo, etilo, propilo, izopropilo, butilo, izobutilo, antr-butilo grupę ir panašiai.

## GERIAUSIAS IŠRADIMO VYKDYMO BŪDAS

Šio išradimo junginys, išreikštas bendra formule (I), gali būti gaunamas pakopomis (a) – (e), kaip pavaizduota sekančioje scheme:



kurioje R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> ir Z yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau.

(Pakopa a)

Fenolio darinys, išreikštas bendra formule (IV), gali būti gaunamas, veikiant 2,5-ksilenolį, išreikštą formule (II), junginiu, išreikštu bendra formule (III), dalyvaujant šarminio metalo hidroksido vandeniniam tirpalui, tokiam kaip natrio hidroksido vandeninis tirpalas. Panaudotas junginio (III) ir šarminio metalo hidroksido kiekis vidutiniškai svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 3 molinių ekvivalentų, skaičiuojant nuo 1 molio 2,5-ksilenolio (II). Reakcija vidutiniškai yra vykdoma nuo maždaug 10 iki maždaug 70°C temperatūros nuo 1 iki 10 valandų laikotarpiu. Po reakcijos pabaigos reakcijos tirpalas yra neutralizuojamas praskiesta rūgštimi, tokia kaip praskiesta druskos rūgštis. Po to nusodintieji kristalai yra filtruojami ir džiovinami, siekiant gauti (IV) bendros formulės fenolio darinį.

(Pakopa b)

Fenolio darinys (IV) yra veikiamas halogenacto rūgšties esteriu, kurio bendra formulė (V), dalyvaujant bazei inertiniame tirpiklyje, siekiant gauti junginį, išreikštą bendra formule (VI). Reakcijoje panaudoti inertiniai tirpikliai apima eterius, tokius kaip tetrahidrofuranas arba panašiai, ketonus, tokius kaip acetonas, metilo etilo ketonas arba panašiai, acetonitrilą, N,N-dimetilformamidą, N,N-dimetilacetamidą arba panašiai. Tirpikliai gali būti panaudoti pavieniui arba kaip dviejų arba kelių tirpiklių mišinys. Reakcijoje panaudota bazė apima natrio karbonatą, kalio karbonatą, cezio karbonatą ir panašiai. Halogenacto rūgšties esteris (V) apima  $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$ ,  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$  arba  $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$ . Panaudotas halogenacto rūgšties (V) ir bazės kiekis vidutiniškai svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 5 molinių ekvivalentų, skaičiuojant nuo 1 molio fenolio darinio (IV). Halogenacto rūgšties esteris (V) ir bazė vidutiniškai yra naudojami ekvimoliniu santykiu, tačiau bet kuris iš jų gali būti naudojamas pertekliumi. Reakcija vidutiniškai yra vykdoma nuo maždaug 0 iki maždaug 100°C temperatūros nuo 1 iki 24 valandų laikotarpiu. Po reakcijos pabaigos reakcijos mišinio ekstrahavimas ir po to koncentravimas įprastais būdais įgalina gauti junginį, kurio bendra formulė (VI).

(Pakopa c)

Junginio (VI) redukcija, naudojant reduktorių inertiniame tirpiklyje įgalina gauti acetalio darinį, kurio bendra formulė (VII). Reakcijoje naudojami inertiniai tirpikliai apima eterius, tokius kaip tetrahidrofuranas, 1,2-dimetoksietanas, dioksanas arba panašiai, organinius karboksirūgšties esterius, tokius kaip etilo acetatas arba panašiai, acetonitrilą arba panašiai. Tirpikliai gali būti naudojami pavieniui arba kaip dviejų arba kelių tirpiklių mišinys. Reakcijoje naudojami reduktoriai apima natrio jodidą/trialkilchlorsilaną, tokį kaip chlortrimetilsilanas, chlortrietilsilanas, t-butildimetilchlorsilanas arba panašiai, kurių panaudotas kiekis vidutiniškai svyruoja nuo maždaug 2 iki maždaug 6 molinių ekvivalentų, skaičiuojant nuo 1 molio junginio (VI). Reakcija vidutiniškai yra vykdoma nuo maždaug -30 iki maždaug

30°C temperatūros nuo 10 minučių iki 12 valandų laikotarpiu. Po reakcijos pabaigos reakcijos mišinio ekstrahavimas ir po to koncentravimas įprastais būdais įgalina gauti acetalio darinį, kurio bendra formulė (VII).

(Pakopa d)

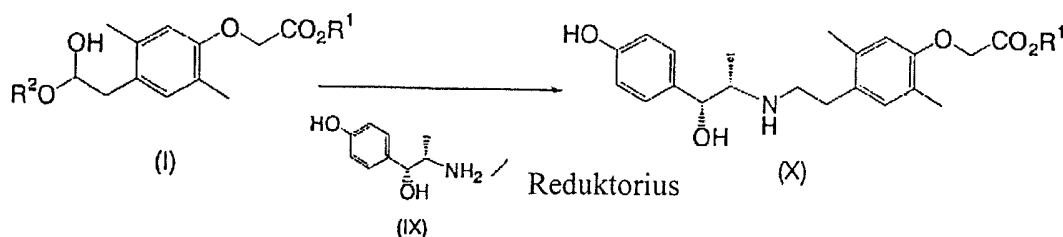
Acetalio darinio (VII) hidrolizė, naudojant rūgštį tinkamame tirpiklyje įgalina gauti aldehido darinį, išreikštą bendra formule (VIII). Hidrolizės reakcijoje naudojamas tirpiklis apima eterius, tokius kaip tetrahidrofuranas, 1,2-dimetoksietanas, dioksanas arba panašiai, ketonus, tokius kaip acetonas arba panašiai, acetonitrilas arba panašiai. Tirpikliai gali būti naudojami pavieniui arba kaip dviejų arba kelių tirpiklių mišinys. Tirpikliai taip pat gali būti naudojami derinyje su vandeniu. Reakcijoje naudojama rūgštis apima 5 – 20% perchlorato rūgštį, 1-10% druskos rūgštį, 1-10% sieros rūgštį, p-toluensulfonrūgštį, trifluoracto rūgštį arba panašiai, kurios panaudotas kiekis vidutiniškai svyruoja nuo maždaug 0,1 iki maždaug 2,5 molinių ekvivalentų, skaičiuojant nuo 1 molio acetalio darinio (VII). Hidrolizės reakcija yra vykdoma vidutiniškai nuo maždaug 0 iki maždaug 50°C temperatūros nuo 0,5 iki 24 valandų periodu. Po reakcijos pabaigos reakcijos mišinio ekstrahavimas ir po to koncentravimas įprastais būdais įgalina gauti aldehido darinį (VIII).

(Pakopa e)

Šio išradimo hemiacetalio darinys, išreikštas bendra formule (I), gali būti gaunamas, aldehidą (VIII) veikiant  $R^2OH$ , pasirinktinai dalyvaujant rūgščiai, tokiai kaip acto rūgštis arba panašiai. Papildoma  $R^2OH$  reakcija į aldehido darinį (VIII) vyksta greitai, ir po to vykstanti kristalizacija iš tinkamo tirpiklio įgalina gauti hemiacetalio darinį, kurio bendra formulė (I). Naudojamo  $R^2OH$  kiekis vidutiniškai svyruoja maždaug nuo 1 iki maždaug 10 molinių ekvivalentų, skaičiuojant nuo 1 molio aldehido (VIII). Tuo atveju, kai naudojama rūgštis, panaudotas rūgšties kiekis vidutiniškai svyruoja nuo maždaug 0,01 iki maždaug 0,1 molinių ekvivalentų, skaičiuojant nuo 1 molio aldehido (VIII). Kristalizavimo tirpikliai apima sumaišytą tirpiklį iš  $R^2OH$  derinyje su n-heksanu, n-heptanu, cikloheksanu arba panašiai. Hemiacetalio

darinys (I) pasižymi geromis kristalinėmis savybėmis ir gali būti laikomas tam tikrose sąlygose, pavyzdžiui, žemiau 10°C, ilgą periodą. Atitinkamai, hemiacetalis yra tinkamas komercinei gamybai.

Bendros (X) formulės fenoksiacto rūgšties darinio, kuris yra tinkamas panaudoti kaip vaistas, gamybos būdas, naudojant bendros (I) formulės hemiacetalio darinį, yra detalizuotas sekančioje scheme:



kurioje R<sup>1</sup> ir R<sup>2</sup> yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau.

Fenoksiacto rūgšties darinys, išreikštas bendra formule (X), gali būti gaunamas hemiacetalio darinį, kurio bendra formulė (I), veikiant aminu, kurio formulė (IX), dalyvaujant reduktoriui inertiniame tirpiklyje. Reakcijoje naudojami inertiniai tirpikliai apima eterius, tokius kaip tetrahidrofuranas, 1,2-dimetoksietanas, dioksanas arba panašiai, halogenintus angliavandenilius, tokius kaip metileno chloridas, 1,2-dichlorešanas arba panašiai, organines karboksirūgštis, tokias kaip acto rūgštis arba panašiai, angliavandenilius, tokius kaip toluenas arba panašiai, alkoholius, tokius kaip metanolis, etanolis arba panašiai, acetonitrilą arba panašiai. Tirpikliai gali būti naudojami pavieniui arba kaip dviejų arba kelių tirpiklių mišinys. Reakcijoje naudojami reduktoriai apima šarminių metalų hidroboranus, tokius kaip NaBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, NaBH(OMe)<sub>3</sub> arba panašiai, boranus, tokius kaip BH<sub>3</sub> • piridinas, BH<sub>3</sub> • N,N-dietilanilinas arba panašiai. Jeigu būtina, šie reduktoriai gali būti naudojami pasirinktinai dalyvaujant rūgščiai, tokiai, kaip acto rūgštis, p-toluensulfonrūgštis, metansulfonrūgštis, sieros rūgštis, druskos rūgštis, arba bazei, tokiai kaip trietilaminas arba panašiai. Alternatyviai, reakcija gali būti vykdoma vandenilio aplinkoje, dalyvaujant metalų katalizatoriui, tokiam kaip 5-10% paladis ant anglies, Raney-Ni, platinos oksidas, paladžio juodžiai, 10% platina ant anglies (sulfidinta) arba panašiai. Tuo atveju, kai naudojami šarminių metalų hidroboranai arba boranai, kaip reduktoriai, tokio reduktoriaus naudojamas kiekis vidutiniškai svyruoja nuo

maždaug 0,5 iki maždaug 5 molinių ekvivalentų, skaičiuojant nuo 1 molio hemiacetalio darinio (I). Reakcija yra vykdoma vidutiniškai nuo maždaug 0 iki maždaug 60°C temperatūros nuo 1 iki 48 valandų periodu. Po reakcijos pabaigos, jeigu reikalaujama, netirpios medžiagos yra nufiltruojamos, ir reakcijos mišinio ekstrahavimas ir po to koncentravimas įprastais būdais įgalina gauti fenoksiacto rūgšties darinį, kurio bendra formulė (X). Alternatyviai reakcija gali būti vykdoma aminą (IX) veikiant aldehidu, kurio bendra formulė (VIII), vietoj hemiacetalio darinio (I).

Fenoksiacto rūgšties darinys (X) pasirinktinai gali būti paverčiamas jo farmaciškai priimtinos rūgšties adityvine druska įprastais būdais. Tokių druskų pavyzdžiai apima rūgšties adityvinės druskas, sudarytas su neorganinėmis rūgštimis, tokiomis kaip druskos rūgštis, vandenilio bromidas, vandenilio jodidas, sieros rūgštis, fosforo rūgštis ir panašiai; rūgšties adityvinės druskas, sudarytas su organinėmis rūgštimis, tokiomis kaip skruzdžių rūgštis, acto rūgštis, metansulfonrūgštis, benzensulfonrūgštis, p-toluensulfonrūgštis, propiono rūgštis, citrinų rūgštis, gintaro rūgštis, vyno rūgštis, fumaro rūgštis, sviesto rūgštis, oksalo rūgštis, malono rūgštis, maleino rūgštis, pieno rūgštis, obuolių rūgštis, anglies rūgštis, glutamo rūgštis, asparto rūgštis ir panašiai.

Aminas, išreikštas formule (IX), gali būti gaunamas pasirinktinai atskiriant komerciškai tinkamą amino enantiomerų mišinį įprastais būdais. Alternatyviai, aminas (IX) gali būti gaunamas būdais, aprašytais "J. Med. Chem. 1997, 20 (7), p. 978-981".

Šio išradimo junginys, išreikštas bendra formule (I), jo tarpiniai junginiai (IV), (VI), (VII) ir (VIII) taip pat ir fenoksiacto rūgšties darinys, kurio bendra formulė (X), gali būti pasirinktinai izoliuoti arba išgryninti, taikant standartines izoliavimo arba gryninimo technikas, tokias kaip tirpiklio ekstrahavimas, rekristalizacija, chromatografija ir panašiai.

## PAVYZDŽIAI

Sekantys pavyzdžiai iliustruoja išradimą detaliau. Tačiau, bet kuriuo atveju, tai nereiškia, kad jie buvo sudaryti kaip apribojantys šio išradimo apimtį.

### 1 PAVYZDYS

4-(1-hidroksi-2,2-dimetoksietil)-2,5-dimetilfenolis

5,2% natrio hidroksido (630g), 2,5-ksilenolio (100g) vandeninio tirpalo, 60% glioksalio dimetilacetolio (213g) vandenilio tirpalo ir vandens (200g) suspensija maišant buvo kaitinama prie 55°C 5 valandas. Reakcijos mišinys buvo vėsinaamas ledo vonioje ir iš eilės į mišinį buvo pridėta acetanitrilo (90g) ir 7,4% druskos rūgšties (380g). Nusodintieji kristalai buvo nufiltruoti, siekiant gauti 4-(1-hidroksi-2,2-dimetoksietil)-2,5-dimetilfenolį (150g).  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  mln. d.: 2,06 (3H, s), 2,15 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,35 (3H, s), 4,23 (1H, d,  $J=6,7\text{Hz}$ ), 4,55 (1H, dd,  $J=6,7, 4,4\text{Hz}$ ), 4,96 (1H, d,  $J=4,4\text{Hz}$ ), 6,49 (1H, s), 7,03 (1H, s), 8,96 (1H, s).

### 2 PAVYZDYS

Etilo 2-[4-(1-hidroksi-2,2-dimetoksietil)-2,5-dimetil-fenoksi]acetatas

[ N,N-dimetilformamidą (81g) kambario temperatūroje maišant buvo pridėta 4-(1-hidroksi-2,2-dimetoksietil)-2,5-dimetilfenolio (20,0g), kalio karbonato (15,8g) ir etilo chloracetato (12,4g). Mišinys buvo maišomas kambario temperatūroje valandą ir po to maišomas prie 71°C 2 valandas. Reakcijos mišinys buvo praskiestas etilo acetatu, plaunamas vandeniu ir sūrymu ir džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Organinis sluoksnis buvo koncentruojamas sumažintame slėgyje, ir į nuosėdas buvo pridėtas etilo acetato ir heksano mišinys. Nusodintieji kristalai buvo surinkti filtravimu, siekiant gauti etilo 2-[4-(1-hidroksi-2,2-dimetoksietil)-2,5-dimetil-fenoksi]acetatą (21,3g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  mln. d.: 1,28 (3H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 2,26 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,54 (1H, d,  $J=2,3\text{Hz}$ ), 3,22 (3H, s), 3,50 (3H, s), 4,27 (2H, q,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 4,32 (1H, d,  $J=6,6\text{Hz}$ ), 4,61 (2H, s), 4,80 (1H, dd,  $J=6,6, 2,3\text{Hz}$ ), 6,48 (1H, s), 7,25 (1H, s).

### 3 PAVYZDYS

Etilo 2-[4-(2,2-dimetoksietil)-2,5-dimetilfenoksi]acetatas

[ maišomą natrio jodido (72g) ir chlortrimetilsilano (52g) acetonitrile (180g) suspensiją lašinant buvo pridėta etilo 2-[4-(1-hidroksi-2,2-dimetoksi-etil)-2,5-dimetilfenoksi]acetato (50g) acetonitrile (80g) tirpalo ledo-druskos vonioje. Mišinys buvo maišomas 30 minučių ir po to buvo pridėta tolueno (400g) ir piridino (25g). Reakcijos mišinys iš eilės buvo plaunamas vandeniniu natrio tiosulfato tirpalu, citrinų rūgšties vandeniniu tirpalu, natrio bikarbonato vandeniniu tirpalu ir sūrymu. Organinis sluoksnis buvo džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu ir koncentruojamas sumažintame slėgyje, siekiant gauti etilo 2-[4-(2,2-dimetoksietil)-2,5-dimetilfenoksi]acetatą (43g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  mln. d.: 1,30 (3H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 2,24 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,82 (2H, d,  $J=5,6\text{Hz}$ ), 3,33 (6H, s), 4,27 (2H, q,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 4,47 (1H, t,  $J=5,6\text{Hz}$ ), 4,60 (2H, s), 6,50 (1H, s), 6,97 (1H, s).

#### 4 PAVYZDYS

Etilo 2-[4-(2-formilmetil)-2,5-dimetilfenoksi]acetatas

Etilo 2-[4-(2,2-dimetoksietil)-2,5-dimetilfenoksi]acetatas (23,7g) maišant buvo ištirpintas acetonitrile (110g) ir buvo pridėta 10% perchlorato rūgšties (120g) ir po to mišinys buvo maišomas valandą kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys buvo paskirstytas tarp tolueno (190g) ir vandens (120g). Organinis sluoksnis iš eilės buvo plaunamas vandeniu, vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir sūrymu ir džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, po ko sekė koncentravimas sumažintame slėgyje. Po nuosėdų ištirpinimo etanolyje (96g), tirpiklis buvo pašalintas sumažintame slėgyje. Nuosėdos vėl buvo ištirpintos etanoliu (96g), ir tirpiklio pašalinimas sumažintame slėgyje davė etilo 2-[4-(2-formilmetil)-2,5-dimetilfenoksi]acetatą (20,8g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  mln.d.: 1,30 (3H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 2,20 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,59 (2H, d,  $J=2,4\text{Hz}$ ), 4,27 (2H, q,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 4,62 (2H, s), 6,56 (1H, s), 6,94 (1H, s), 9,66 (1H, t,  $J=2,4\text{Hz}$ ).

#### 5 PAVYZDYS

Etilo 2-[4-(2-etoksi-2-hidroksietil)-2,5-dimetilfenoksi]acetatas

Etilo 2-[4-(2,2-dimetoksietil)-2,5-dimetilfenoksi]acetatas (43g) maišant buvo ištirpintas acetonitrile (190g). Į susidariusį tirpalą buvo pridėta 10% perchlorato rūgšties (216g), ir mišinys buvo maišomas valandą kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys buvo paskirstytas tarp tolueno (340g) ir vandens. (200g). Organinis sluoksnis iš eilės buvo plaunamas vandeniu, vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir sūrymu ir džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, po ko sekė koncentravimas sumažintame slėgyje. Nuosėdos buvo ištirpintos etanolyje (180g), ir tirpiklis buvo pašalintas sumažintame slėgyje. Nuosėdos buvo ištirpintos su heksanu (86g) ir etanoliu (37g). Pridėjus kristalikių, tirpalas buvo maišomas prie 0 – 10°C 2 valandas. Buvo pridėta heksano (220g) ir susidariusi suspensija buvo maišoma prie 0 – 10°C 2 valandas. Nusodinti kristalai buvo filtruojami, siekiant gauti etilo 2-[4-(2-etoksi-2-hidroksietil)-2,5-dimetilfenoksi]acetatą (21g).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ mln. d.: 1,06 (3H, t, J=7,0Hz), 1,21 (3H, t, J=7,1Hz), 2,11 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,50 – 2,80 (2H, m), 3,20 – 3,40 (1H, m), 3,60 – 3,70 (1H, m), 4,16 (2H, q, J=7,1Hz), 4,50 – 4,70 (1H, m), 4,73 (2H, s), 5,98 (1H, d, J= 7,6Hz), 6,59 (1H, s), 6,93 (1H, s).

## 6 PAVYZDYS

Etilo (-)-2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2,5-dimetilfenoksi]acetatas

Etilo 2-[4-(2-etoksi-2-hidroksietil)-2,5-dimetilfenoksi]acetato (5,4g), 10% paladžio-anglies (50% drėgmė, 1,4g), (1R,2S)-2-amino-1-(4-hidroksifenil)propan-1-olio (3,0g) ir tetrahidrofurano (30g) suspensija buvo maišoma vandenilio atmosferoje prie 40°C 3 valandas. Po to, kai katalizatorius buvo pašalintas filtravimu, filtratas buvo koncentruojamas sumažintame slėgyje. Nuosėdos buvo ištirpintos toluene ir iš eilės plaunamos vandeniu, natrio bikarbonato vandeniniu tirpalu ir sūrymu. Organinis sluoksnis buvo džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, ir tirpiklis buvo pašalintas sumažintame slėgyje, siekiant gauti etilo (-)-2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-hidroksi-2-(4-hidroksi-fenil)-1-metiletil]amino]etil]-2,5-dimetilfenoksi]acetatą (7,3g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ mln. d.: 0,98 (3H, d, J=6,4Hz), 1,34 (3H, t, J=7,1Hz), 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,60 – 3,00 (5H, m), 4,31 (2H, q, J=7,1Hz), 4,49

(1H, d, J=5,6Hz), 4,62 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,69 (2H, d, J=8,5Hz), 6,78 (1H, s), 7,05 (2H, d, J=8,5Hz).

## 7 PAVYZDYS

Etilo (-)-2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2,5-dimetilfenoksi]acetato hidrochloridas

Etilo 2-[4-(2-etoksi-2-hidroksietil)-2,5-dimetilfenoksi]acetato (68,7g), 10% paladžio-anglies (50% drėgmė, 17g), (1R, 2S)-2-amino-1-(4-hidroksifenil)propan-1-olio (38,0g) ir tetrahidrofurano (380g) suspensija buvo maišoma vandenilio atmosferoje prie 40°C 5 valandas. Po katalizatoriaus pašalinimo filtravimu, filtratas buvo koncentruojamas sumažintame slėgyje. Nuosėdos buvo ištirpintos toluene ir plaunamos iš eilės vandeniu, vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir sūrymu. Organinis sluoksnis buvo džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, ir tirpiklis buvo pašalintas sumažintame slėgyje. Nuosėdos buvo ištirpintos toluene (200g) ir etanolyje (21g) ir buvo prilašinta 20 masės % vandenilio chlorido etanolyje (37,3g). Nusodintieji kristalai buvo filtruojami, siekiant gauti etilo (-)-2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2,5-dimetilfenoksi]acetato hidrochloridą (70,2g).

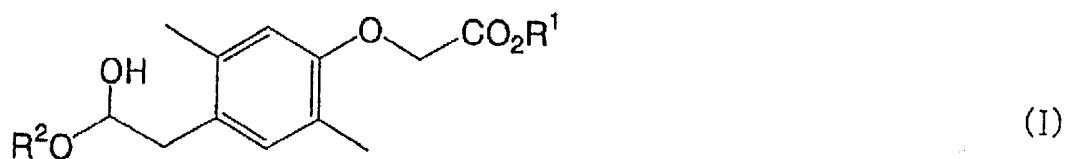
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ mln. d.: 0,96 (3H, d, J=6,6Hz), 1,21 (3H, t, J=7,1Hz), 2,15 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,8 – 3,2 (4H, m), 4,16 (2H, q, J=7,1Hz), 4,76 (2H, s), 4,9 – 5,1 (1H, m), 5,8 – 6,0 (1H, m), 6,68 (1H, s), 6,76 (2H, d, J=8,5Hz), 6,96 (1H, s), 7,17 (2H, d, J=8,5Hz), 8,5 – 9,0 (2H, br), 9,41 (1H, s)..

## PRAMONINIS PRITAIKYMAS

Iš komerciškai naudingo 2,5-ksilenolio per hemiacetalio darinį, išreikštą šio išradimo bendra formule (I), įprastais būdais gali būti gaunamas aukšto grynumo bendros (X) formulės fenoksiacto rūgšties darinys arba jo farmaciškai priimtina druska. Taigi, minėtas hemiacetalio darinys (I) yra tinkamas panaudoti kaip tarpinis junginys gamybai vaisto, skirto nutukimo, hiperglikemijos, ligų, sukeltų žarnyno hiperkinezija, polakiurijos, šlapimo nelaikymo, depresijos arba tulžies akmenligės gydymui arba profilaktikai.

## APIBRĖŽTIS

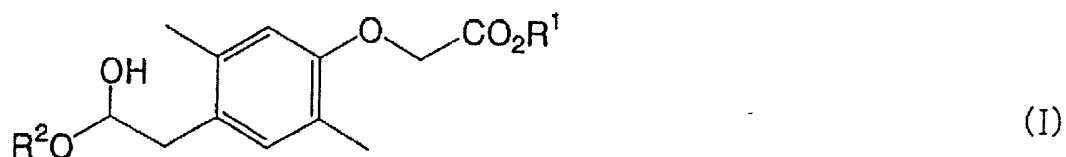
1. Junginys, išreikštas bendra formule (I):



kurioje kiekvienas  $R^1$  ir  $R^2$  nepriklausomai yra žemesniojo alkilo grupė.

2. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad  $R^1$  ir  $R^2$  yra etilo grupė.

3. Junginio, išreikšto bendra formule (I):



kurioje kiekvienas  $R^1$  ir  $R^2$  nepriklausomai yra žemesniojo alkilo grupė, gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad apima stadijas:

(a) junginio, išreikšto formule (II):



poveikį junginiu, išreikštu bendra formule (III):



kurioje  $R^3$  yra žemesniojo alkilo grupė, siekiant gauti junginį, išreikštą bendra formule (IV):

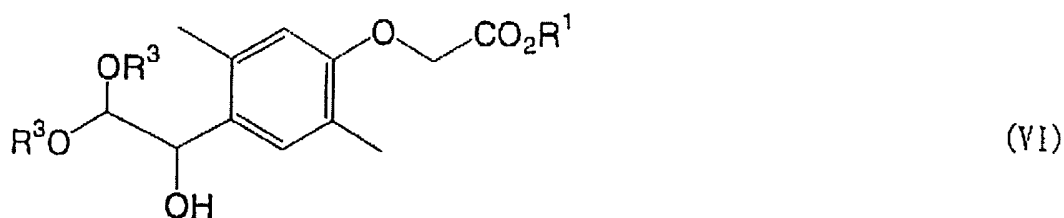


kurioje  $R^3$  yra toks, kaip apibūdinta aukščiau;

(b) minėto junginio, išreikšto bendra formule (IV), poveikį junginiu, išreikštu bendra formule (V):

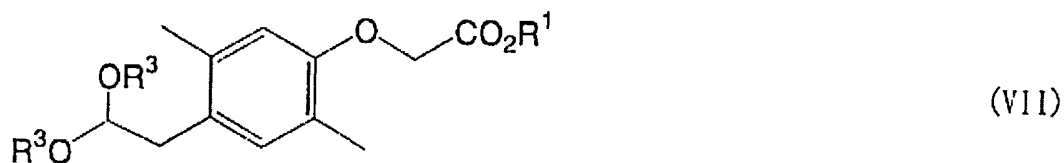


kurioje Z yra chloro, bromo arba jodo atomas ir  $R^1$  yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, siekiant gauti junginį, išreikštą bendra formule (VI):



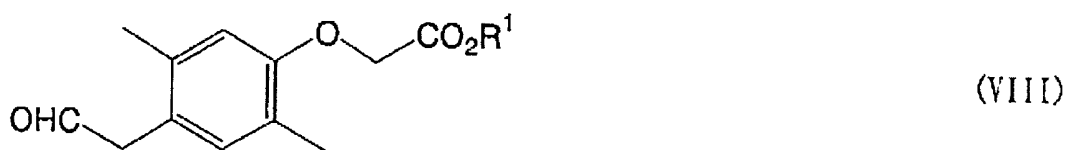
kurioje  $R^1$  ir  $R^3$  yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau;

(c) minėto junginio, išreikšto bendra formule (VI), redukavimą, siekiant gauti junginį, išreikštą bendra formule (VII):



kurioje  $R^1$  ir  $R^3$  yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau;

(d) minėto junginio, išreikšto bendra formule (VII), hidrolizavimą, siekiant gauti junginį, išreikštą bendra formule (VIII):

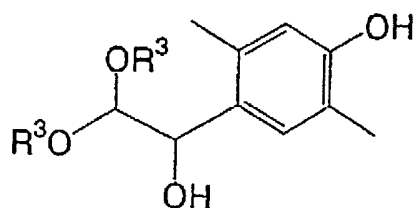


kurioje  $R^1$  yra toks, kaip apibūdinta aukščiau; ir

(e) minėto junginio, išreikšto bendra formule (VIII), poveikį  $R^2$ -OH, kurioje  $R^2$  yra toks, kaip apibūdinta aukščiau.

4. Būdas pagal 3 punktą, besiskiriantis tuo, kad  $R^1$  ir  $R^2$  yra etilo grupė ir  $R^3$  yra metilo grupė.

5. Junginys, išreikštas bendra formule (IV):

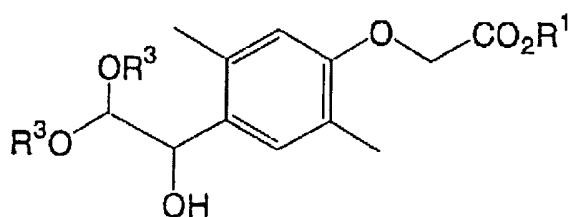


(IV)

kurioje  $R^3$  yra žemesniojo alkilo grupė;

6. Junginys pagal 5 punktą, besiskiriantis tuo, kad  $R^3$  yra metilo grupė.

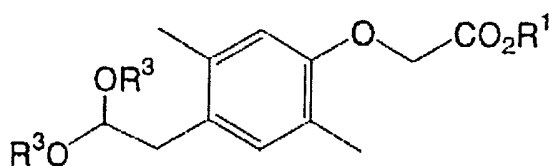
7. Junginys, išreikštas bendra formule (VI):



(VI)

kurioje kiekvienas iš  $R^1$  ir  $R^3$  nepriklausomai yra žemesniojo alkilo grupė.

8. Junginys, išreikštas bendra formule (VII):

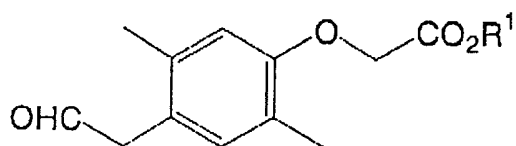


(VII)

kurioje kiekvienas iš  $R^1$  ir  $R^3$  nepriklausomai yra žemesniojo alkilo grupė.

9. Junginys pagal 7 arba 8 punktą, besiskiriantis tuo, kad  $R^1$  yra etilo grupė ir  $R^3$  yra metilo grupė.

10. Junginys, išreikštas bendra formule (VIII):

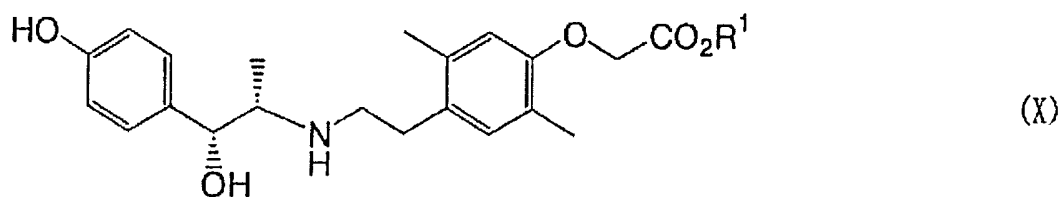


(VIII)

kurioje  $R^1$  yra žemesniojo alkilo grupė.

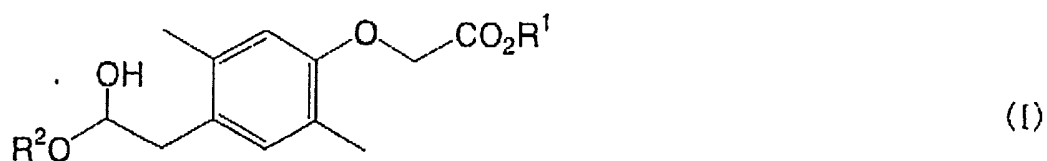
11. Junginys pagal 10 punktą, besiskiriantis tuo, kad  $R^1$  yra etilo grupė.

12. Junginio, išreikšto bendra formule (X):



kurioje  $R^1$  yra žemesniojo alkilo grupė, arba jo farmaciškai priimtinos druskos gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad apima pakopas:

junginio, išreikšto bendra formule (I):



kurioje  $R^1$  yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, ir  $R^2$  yra žemesniojo alkilo grupė, poveikį junginiu, išreikštu formule (IX):



dalyvaujant reduktoriui, ir po to pasirinktinai sudarymą minėto (X) junginio farmaciškai priimtinos druskos.

13. Būdas pagal 12 punktą, besiskiriantis tuo, kad  $R^1$  ir  $R^2$  yra etilo grupė.