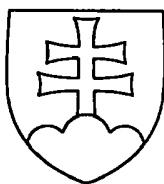


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA  
VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 09.07.1998  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 97/08932  
(32) Dátum priority: 15.07.1997  
(33) Krajina priority: FR  
(40) Dátum zverejnenia: 07.11.2000  
(86) Číslo PCT: PCT/FR98/01480, 09.07.1998

(21) Číslo dokumentu:

30-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7:

C 07D 307/33  
C 07K 5/10  
A 61K 38/07  
A 61K 31/34

(71) Prihlasovateľ: HOECHST MARION ROUSSEL, Puteaux, FR;

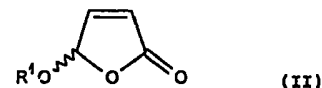
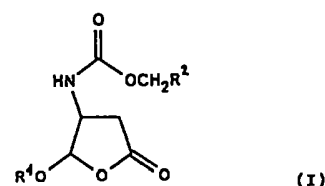
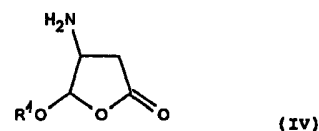
(72) Pôvodca vynálezu: Bouchet Raphaël, Les Angles, FR;  
Brion Francis, Balma, FR;  
Colladant Colette, Rosny sous Bois, FR;  
Lagouardat Jacques, Noisy le Grand, FR;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Alkoxyfuranónamínové deriváty, spôsob ich prípravy a ich použitie

(57) Anotácia:

Je opísaný spôsob prípravy zlúčenín všeobecných vzorcov (IV) alebo (I) z racemického alkoxyfuranónu všeobecného vzorca (II), ďalej zlúčeniny všeobecného vzorca (IV), ako tiež medziprodukty na tento spôsob a použitie zlúčenín všeobecných vzorcov (IV) alebo (I) na prípravu zlúčenín, ktoré inhibujú enzým meniaci interleukín-1 beta.



Alkoxyfuranónaminové deriváty, spôsob ich prípravy a ich použitie

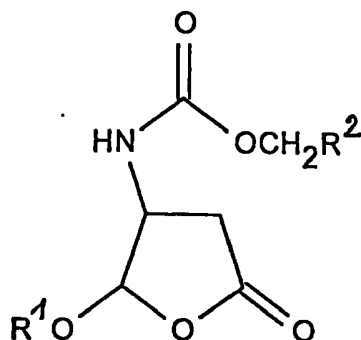
Oblasť techniky

Vynález sa týka nového spôsobu prípravy alkoxyfuranón-aminových derivátov, zlúčenín získaných týmto spôsobom a použitie týchto zlúčenín na syntézu inhibítorov enzýmu meniaceho interleukin-1beta.

Doterajší stav techniky

Patentové prihlášky WO 95/35308, WO 97/22619, WO 97/22618, EP 519 748 a WO 96/33209 opisujú zlúčeniny, ktoré inhibujú enzým meniaci interleukin-1beta.

Spôsob prípravy niektorých zo zlúčenín opísaných v hore uvedených prihláškach používa zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I)

kde  $R^1$  znamená etylovú skupinu a  $R^2$  znamená skupinu  $-CH=CH_2$ .

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa pripravujú z chránenej L-aspartovej kyseliny a vyžadujú vykonanie 4 stupňov syntézy: 1) acyláciu, 2) redukciu, 3) oxidáciu, 4) cyklizáciu, K. T. Chapman et al., Bioorg. Med. Chem. Lett 2(6), 613 až 618 (1992)).

Tento spôsob má veľké nevýhody, najmä keď je potrebné pripraviť chirálne zlúčeniny všeobecného vzorca I. Osobitne sa musí použiť drahá chirálna východisková zlúčenina,  $\beta$ -terc.-butyl-L-aspartát, a na izoláciu a/alebo čistenie rôznych diastereoizomérov sa musia použiť predovšetkým chromatografické metódy.

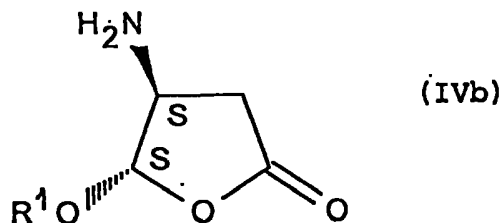
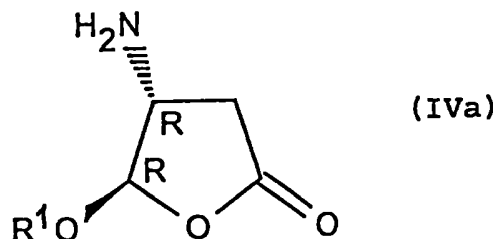
### Podstata vynálezu

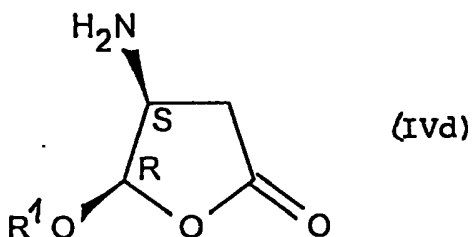
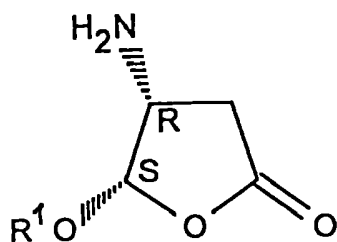
Jedným cieľom predloženého vynálezu je tak nájsť iný spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, ktorý sa vyhýba použitiu tejto východiskovej zlúčeniny a ktorý nevyžaduje chromatografické separácie.

Prihlasovateľ navrhuje nový spôsob syntézy, ktorý vychádza z alkoxyfuranónu všeobecného vzorca II v racemickej forme, pričom sa získajú nové zlúčeniny všeobecných vzorcov IVa, IVb, IVc a IVd, ktoré sú uvedené ďalej, vo forme soli alebo v nesolnej forme, ktoré sú v prípade potreby potom chránené, čím sa získajú zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Tento spôsob má výhodu, že sa môže realizovať vo veľkom meradle, pričom sa vychádza z ľahko dostupnej a lacnej zlúčeniny všeobecného vzorca II a deliace a/alebo čistiacie stupne sa môžu vykonávať kryštalizáciou skôr ako chromatografiou. Je možné tak izolovať každý diastereoizomér všeobecných vzorcov III, IV alebo I.

Predložený vynález sa tak týka jednak zlúčenín všeobecných vzorcov IVa, IVb, IVc alebo IVd





v ktorých  $R^1$  je alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylalkylová skupina s 7 až 11 atómami uhlíka, ako tiež ich adičných solí s kyselinami.

Do rozsahu vynálezu prirodzene tiež patria soli zlúčenín všeobecných vzorcov IVa, IVb, IVc alebo IVd, ako sú napríklad soli vytvorené s anorganickými alebo organickými kyselinami na aminosovej funkcii. Týmito kyselinami môžu byť kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina mravčia, kyselina propiónová, kyselina benzoová, kyselina maleínová, kyselina fumarová, kyselina jantárová, kyselina vínna, kyselina citrónová, kyselina oxalová, kyselina glyoxylová alebo kyselina aspartová, alkánsulfónové kyseliny, ako je kyselina metánsulfónová alebo kyselina etánsulfónová, arylsulfónové kyseliny, ako je kyselina benzénsulfónová alebo kyselina para-toluénsulfónová, a arylkarboxylové kyseliny.

Môžu to byť tiež kyselina chlóractová alebo kyselina trichlóractová. Najmä sa soli tvoria s kyselinou chlorovodíkovou.

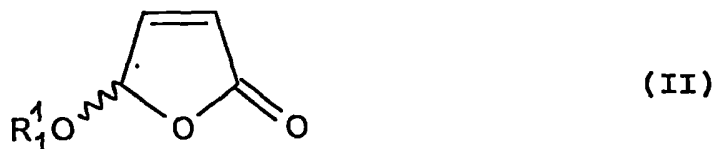
Keď je  $R^1$  alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, môže to byť najmä metyl, etyl, butyl alebo propyl a osobitne etyl.

Výraz "fenylalkyl" sa s výhodou týka benzylovej skupiny. Vynález sa osobitne týka zlúčeniny všeobecného vzorca IVd, ako je definovaný hore, ako tiež jej adičných solí s kyselinami.

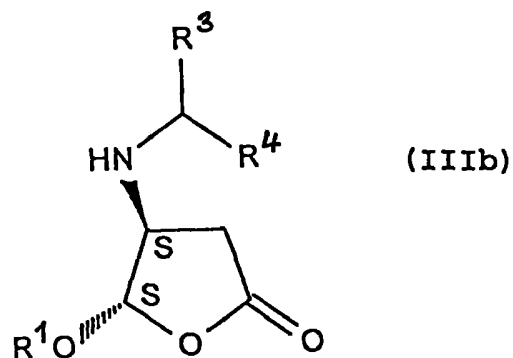
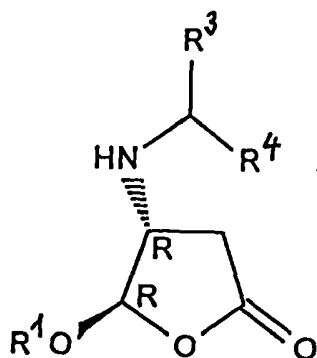
Vynález sa predovšetkým týka zlúčenín všeobecného vzorca IVd, v ktorých  $R^1$  je etylová skupina, ako tiež ich adičných solí s kyselinami.

Okrem toho sa vynález týka spôsobu prípravy zlúčenín všeobecných vzorcov IVa, IVb, IVc alebo IVd, ako sú definované hore, ktorý spočíva v tom, že sa uskutoční aspoň jeden z nasledujúcich stupňov:

a) reakcia arylamínu všeobecného vzorca  $R^3R^4CHNH_2$ , kde  $R^3$  je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka a  $R^4$  je prípadne substituovaná aryllová skupina, s racemickým alkoxyfuranónom všeobecného vzorca II



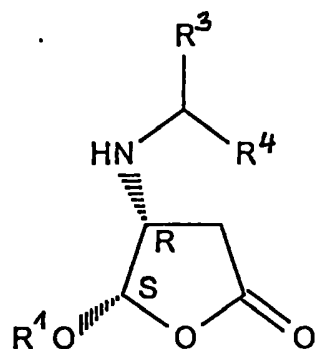
kde  $R^1$  je alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylalkylová skupina s 7 až 11 atómami uhlíka, za vzniku trans izomérov zlúčenín (4R,5R) a (4S,5S) všeobecných vzorcov IIIa a IIIb



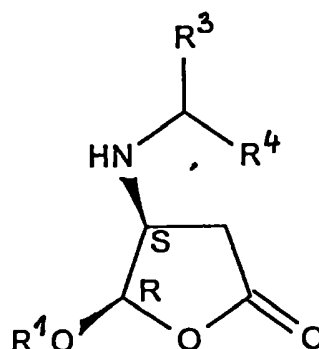
ktoré sa následne

- rozdelia kryštalizáciou a prípade sa vykoná jedna alebo viac reakcií prípravy soli,
- alebo, keď  $R^3$  je atóm vodíka, sa rozdelia pôsobením opticky aktívnej kyseliny,

b) vykoná sa prípadne epimeračná reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca IIIa alebo IIIb vo forme soli alebo nie-soli, v prítomnosti kyseliny, čím sa získajú cis izoméry zlúčenín (4R,5S), alebo (4S,5R) všeobecných vzorcov IIIc alebo IIId, ktoré sa prípadne premenia na soli



(IIIc)



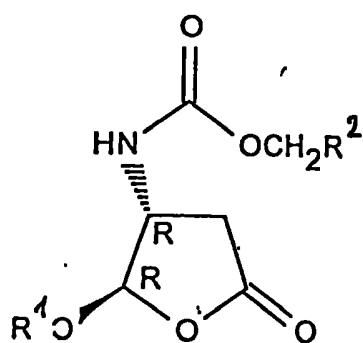
(IIId)

c) hydrogenolýza

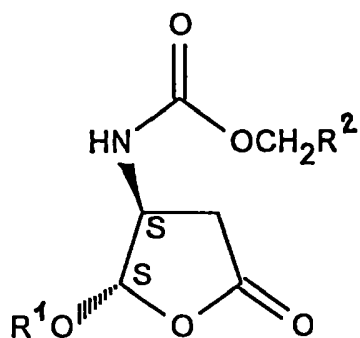
- buď, na trans izomér (4R, 5R) alebo (4S, 5S) všeobecných vzorcov IIIa alebo IIIb vo forme soli alebo nie-soli, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IVa alebo IVb vo forme trans izoméru (4R,5R) alebo (4S,5S), ako je definované hore, ktorá sa potom prípadne premení na soľ a/alebo sa chráni,

- alebo na cis izomér (4R,5S) alebo (4S,5R) všeobecných vzorcov IIIc alebo IIId, vo forme soli alebo nie-soli, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IVc alebo IVd vo forme cis izoméru (4R,5S) alebo (4S,5R), ako je definované hore, ktorá sa potom prípadne premení na soľ a/alebo sa chráni.

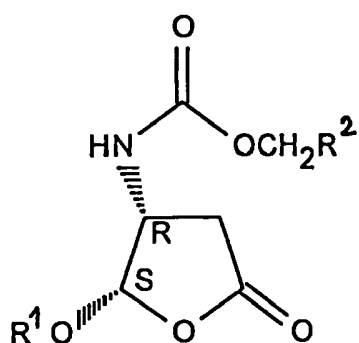
Reakcia chránenia amínov všeobecných vzorcov IVa, IVb, IVc alebo IVd vo forme soli alebo nie-soli sa vykonáva pôsobením chlórformiátu všeobecného vzorca Cl-CO-O-CH<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>, kde R<sup>2</sup> znamená terc.-butylovú skupinu, alkenylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktoré môžu byť substituované alebo nesubstituované, čím sa získajú zlúčeniny všeobecných vzorcov Ia, Ib, Ic alebo Id vo forme trans diastereoizomérov (4R,5R) a ((4S,5S) alebo cis diastereoizomérov (4R,5S) a (4S,5R), ktoré sa prípade premenia na soli,



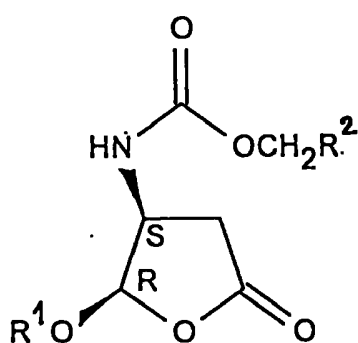
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

Reakcia arylamínu všeobecného vzorca  $R^3R^4CHNH_2$  s racemickým alkoxyfuranónom všeobecného vzorca II sa vykonáva podľa štandardných postupov pre Michaelovu reakciu, tzn. najmä v dipolárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid, pri teplote miestnosti. Spôsob sa môže tiež uskutočňovať s R alebo S fenyletylamínom alebo vo vodnom izopropanole.

Rozdelenie dvoch trans izomérov (4R,5R) a (4S,5S) to je zlúčenín všeobecných vzorcov IIIa a IIIb, kryštalizáciou sa uskutočňuje podľa známych spôsobov zaoberajúcich sa delením izomérov. Ako výhodný príklad sa delenie vykonáva pôsobením kyseliny trichlóroctovej v rozpúšťadle, ako je terc.-butylmetyléter alebo vodný izopropanol. Trans izomér (4R,5R) IIIa kryštalizuje vo forme soli s kyselinou trichlóroctovou, zatiaľ čo trans izomér (4S,5S) IIIb sa získa vo forme soli s kyse-

linou monochlóroctovou spracovaním matečných lúhov v prítomnosti kyseliny monochlóroctovej.

Keď je  $R^3$  atóm vodíka (nechirálny amín), rozdelenie (štiepenie) sa vykonáva pôsobením chirálnej kyseliny, ako je kyselina vínna, kyselina gáforsulfónová, kyselina salicylová, kyselina dibenzoylvínna alebo kyselina  $R'$  2,4-hydroxyfenoxypropiónová.

Epimeračná reakcia na jednom z izomérov (4R,5R) alebo (4S,5S) všeobecného vzorca IIIa alebo IIIb sa uskutočňuje v prítomnosti Lewisovej kyseliny, ako je chlorid železitý alebo chlorid titaničitý, prípadne v komplexe s tetrahydrofuránom, chlorid boritý, bórtrifluóreterát a chlorid ciničitý, alebo organickej kyseliny, ako je kyselina metánsulfónová, kyselina tirfluórocotová alebo kyselina paratoluénsulfónová. Výhodný je chlorid ciničitý v prítomnosti relatívne nepolárneho rozpúšťadla, ako je dichlórmetán alebo kyselina metánsulfónová v rozpúšťadle, ako je toluén.

Hydrogenolýza na cis alebo trans diastereoizoméry všeobecných vzorcov IIIa, IIIb, IIIc alebo IIId sa vykonáva podľa štandardných spôsobov známych pracovníkom v odbore, napríklad pôsobením vodíka v prítomnosti 10% paládia na uhlí v tetrahydrofuráne.

Acylačná reakcia s chlórformiátom sa s výhodou vykonáva v prítomnosti bázy, ako je pyridín, v relatívne nepolárnom rozpúšťadle, ako je dichlórmetán.

Tvorba bázy zo zodpovedajúcej soli, tzn. návrat k voľnému amínu, a spôsoby prípravy solí s kyselinami, definovanými hore, sa vykonávajú podľa metód známych pracovníkom v odbore.

Pokiaľ sa týka zlúčenín všeobecného vzorca III, keď  $R^3$  je alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, je touto skupinou

s výhodnou metyl alebo etyl a keď  $R^4$  je arylová skupina, je touto skupinou s výhodou fenyl alebo naftyl.

Pokiaľ sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I, keď  $R^2$  je alkenylová skupina s 2 až 4 atómami uhlíka alebo alkinylová skupina s 2 až 4 atómami uhlíka, sú týmito skupinami s výhodou skupiny  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}=\text{CH}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2-\text{CH}_3$  alebo  $-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$ .

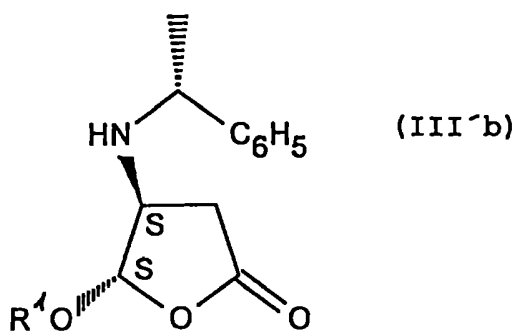
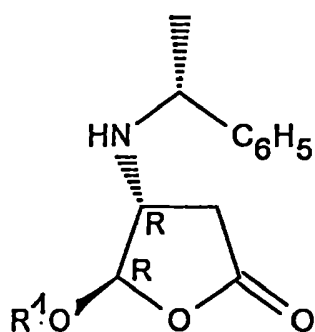
Chránenie zlúčenín všeobecného vzorca I sa vykonáva podľa známych postupov a najmä s odkazom na knihu Philip J. Kociensky, *Protecting Groups*, Ed. Georg. Thieme Verlag, Stuttgart New York, 1994.

Predložený vynález sa osobitne týka hore opísaného spôsobu, ktorý spočíva v rozdeľovaní zlúčenín všeobecných vzorcov IIIa a IIIb kryštalizáciou, ktorý sa vykonáva:

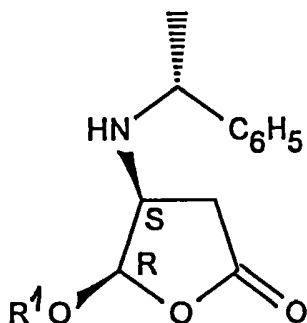
- a) pôsobením kyseliny trichlóroctovej, čím sa získa zodpovedajúca soľ všeobecného vzorca IIIa alebo IIIb,
- b) potom pôsobením kyseliny monochlóroctovej na matečné lúhy, čím sa získa soľ zodpovedajúca inému diastereoizoméru všeobecného vzorca IIIa alebo IIIb.

Predložený vynález sa osobitne týka spôsobu prípravy zlúčenín všeobecných vzorcov IVd alebo Id, ako je definované hore, ktorý spočíva v tom, že sa uskutoční aspoň jeden z nasledujúcich stupňov:

- a) pôsobenie s fenyletylamínu na zlúčeninu všeobecného vzorca II, čím sa získajú zlúčeniny všeobecných vzorcov III'a a III'b



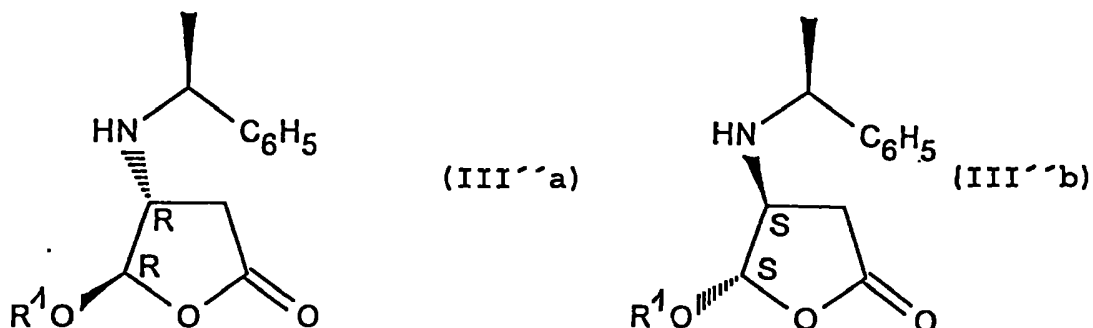
- b) rozdelenie trans stereoizomérov všeobecných vzorcov III'a a III'b pôsobením kyseliny trichlóroctovej, čím sa získa stereoizomér III'a (4R,5R) vo forme soli s trichlóroctovou kyselinou a potom pôsobením kyseliny monochlóroctovej, čím sa získa stereoizomér III'b (4S,5S) vo forme soli s kyselinou monochlóroctovou,
- c) v prípade potreby návrat na voľný amín pôsobením bázy,
- d) epimerácia stereoizoméru (4S,5S) všeobecného vzorca III'b v prítomnosti kyseliny, čím sa získa cis stereoizomér (4S,5R) všeobecného vzorca III'd



- e) v prípade potreby kryštalizácia po tvorbe soli pôsobením kyseliny, ako je kyselina monochlóroctová alebo kyselina dichlóroctová,
- f) prípadne návrat na voľný amín pôsobením bázy,
- g) v prípade potreby rekryštalizácia po tvorbe soli, najmä vo forme hydrochloridu,
- h) hydrogenolýza cis stereoizoméru (4S,5R) všeobecného vzorca III'd, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IVd vo forme cis diastereoizoméru (4S,5R),
- i) prípadne pôsobenie alychlórformiátu na zlúčeninu všeobecného vzorca IVd, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca Id vo forme cis diastereoizoméru (4S,5R), kde R<sup>2</sup>, znamená skupinu -CH=CH<sub>2</sub>.

Vynález sa tiež týka najmä spôsobu prípravy zlúčenín všeobecných vzorcov IVd alebo Id, ako je definované hore, ktorý spočíva v tom, že sa vykoná aspoň jeden z nasledujúcich stupňov:

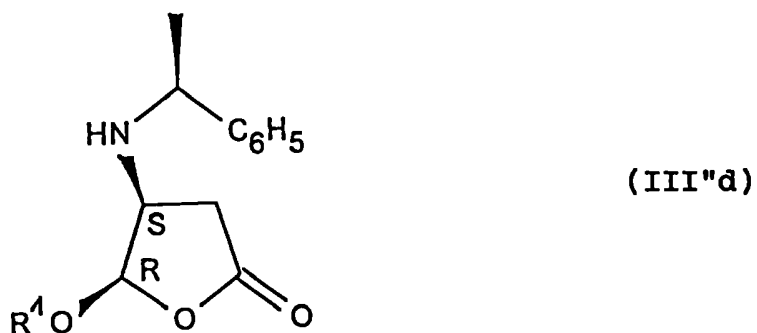
a) pôsobenie R fenyletylamínu na zlúčeninu všeobecného vzorca II, čím sa získajú zlúčeniny všeobecných vzorcov III"a a III"b



b) rozdelenie trans stereoizomérov všeobecných vzorcov III"a a III"b pôsobením kyseliny trichlóroctovej, čím sa získa stereoizomér III"b (4S,5S) vo forme soli s trichlóroctovou kyselinou a potom pôsobením kyseliny monochlóroctovej, čím sa získa stereoizomér III"a (4R,5R) vo forme soli s kyselinou monochlóroctovou,

c) v prípade potreby návrat na voľný amín pôsobením bázy,

d) epimerácia stereoizoméru (4S,5S) všeobecného vzorca III"b v prítomnosti kyseliny, čím sa získa cis diastereoizomér (4S,5R) všeobecného vzorca III"d



e) v prípade potreby kryštalizácia po tvorbe soli pôsobením kyseliny, ako je kyselina monochlóroctová alebo kyselina dichlóroctová,

f) prípadne návrat na voľný amín pôsobením bázy,

g) v prípade potreby rekryštalizácia po tvorbe soli, najmä vo forme hydrochloridu,

- h) hydrogenolýza cis stereoizoméru (4S,5R) všeobecného vzorca III"d, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IVd vo forme cis diastereoizoméru (4S,5R),
- i) prípadne pôsobenie alylchlórformiátu na zlúčeninu všeobecného vzorca IVd, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca Id vo forme cis diastereoizoméru (4S,5R).

Predložený vynález sa osobitne týka hore opísaného spôsobu, ktorý spočíva v tom, že pridanie amínu k zlúčenine všeobecného vzorca II sa vykonáva v dimetylformamide alebo vo vodnom izopropanole.

Predložený vynález sa osobitne týka hore opísaného spôsobu, ktorý spočíva v tom, že epimerácia sa vykonáva s chloridom ciničitým alebo s kyselinou metánsulfónovou.

Predložený vynález sa najmä týka hore opísaného spôsobu, ktorý spočíva v tom, že  $R^1$  je etylová skupina.

Predložený vynález sa najmä týka hore opísaného spôsobu, ktorý spočíva v tom, že rozdelenie trans stereoizomérov kyselinou trichlóroctovou (stupeň b) sa vykonáva vo vodnom izopropanole.

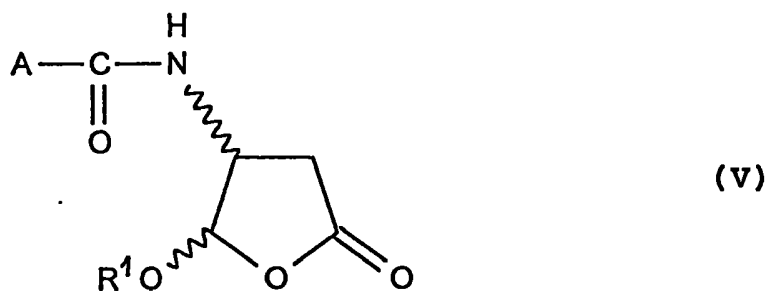
Predložený vynález sa najmä týka hore opísaného spôsobu pri použití (R) fenyletylamínu, ktorý spočíva v tom, že epimerácia stereoizoméru (4S,5S) zlúčeniny všeobecného vzorca III"b (stupeň d) sa vykonáva v prítomnosti kyseliny metánsulfónovej v toluéne.

Predložený vynález sa najmä týka hore opísaného spôsobu pri použití (R) fenyletylamínu, ktorý spočíva v tom, že kryštalizácia (stupeň e) sa vykonáva pôsobením kyseliny dichlóroctovej v toluéne.

Vynález sa tiež týka použitia:

buď, zlúčenín všeobecných vzorcov IVa, IVb, IVc alebo IVd, ako sú definované hore, alebo získaných hore opísaným spôsobom,

alebo zlúčenín všeobecných vzorcov Ia, Ib, Ic alebo Id získaných hore opísaným spôsobom, pri amidačných reakciách, pričom sa vychádza z kyseliny všeobecného vzorca A-COOH, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca V



kde A znamená akýkoľvek organický zvyšok.

Vynález sa tiež týka použitia:

buď zlúčenín všeobecného vzorca IVb alebo IVd, ako sú definované hore, alebo získaných hore opísaným spôsobom,

alebo zlúčenín všeobecného vzorca Ib alebo Id získaných hore opísaným spôsobom, na syntézu zlúčenín všeobecného vzorca V, ktoré majú inhibičný účinok na enzým meniaci interleukin.

Tieto zlúčeniny všeobecného vzorca V sú opísané najmä v patentových prihláškach WO 95/35308, WO 97/22619, EP 0 519 748 a WO 96/33209.

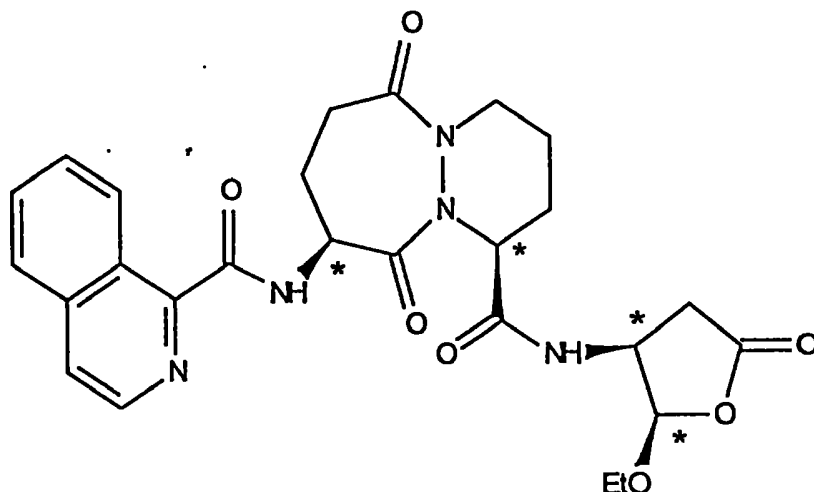
Vynález sa osobitne týka použitia:

buď zlúčeniny všeobecného vzorca IVd, kde R<sup>1</sup> je etylová skupina, ako je definovaná hore, alebo pripravené hore opísaným spôsobom,

alebo zlúčeniny všeobecného vzorca Id, kde R<sup>1</sup> je etylová skupina, pripravené hore opísaným spôsobom, na prípravu zlú-

čeny všeobecného vzorca V, ktorá má inhibičný účinok na enzým meniaci interleukin.

Podstatou vynálezu je osobitne použitie:  
buď zlúčeniny všeobecného vzorca IVd, kde  $R^1$  je etylová skupina, ako je definovaná hore, alebo pripravená hore opísaným spôsobom, alebo zlúčeniny všeobecného vzorca skupina Id, kde  $R^1$  je etylová skupina, pripravená hore opísaným spôsobom na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca V s nasledujúcim štruktúrnym vzorcom



Táto zlúčenina je opísaná v patentovej prihláške WO 97/22619 (Pdt 412e).

Vynález sa tiež týka zlúčenín všeobecných vzorcov IIIa, IIIb, IIIc a IIId, ako tiež hore opísaných adičných solí s kyselinami, ako nových medziproduktov, s výnimkou zlúčenín všeobecných vzorcov III"a a III"b, kde  $R^1$  je metylová skupina.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II sú známe alebo je možné ich ľahko pripraviť z metoxyfuranónu pôsobením PTSA (paratoluénsulfónovej kyseliny) v prítomnosti vody a potom reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca  $(R^1O)_3CH$  v prítomnosti kyslého katalyzátoru.

Vynález je ďalej bližšie objasnený nasledujúcimi príkladmi, bez toho aby ho však obmedzovali.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### Príklad 1

(2R-cis)-2-propenyl-(2-etoxytetrahydro-5-oxo-3-furanyl)-  
karbamát

Stupeň 1: Michaelova adícia

4 (R\*)-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-2(3H)-furanón

15 ml 98 % R-(+)-fenyletylamínu sa počas 30 minút pridáva pri teplote medzi 23 a 25°C v inertnej atmosfére k 15 g racemického etoxyfuranónu v 75 ml dimetylformamidu a získaný roztok sa mieša počas 24 hodín a potom sa naleje do zmesi vody a ľadu. Pridá sa izopropyléter a zmes sa extrahuje, premyje sa, vysuší sa a odparí sa pri zníženom tlaku, čím sa získa 27 g oleja zodpovedajúceho očakávanej zmesi 50:50 trans izomérov.

NMR (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz)

1,12, 1,22	(t)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1,37	(dd)	CH <sub>3</sub> (-NH-CH(CH <sub>3</sub> )(Ph))
2,13	(dd, J=3,5 a 17,5)	
2,35	(dd, J=3 a 17,5)	CH <sub>2</sub> v polohe 3 furanónu
2,7	(dd, J=7,5 a 17,5)	
2,8	(dd, J=7 a 17,5)	
3,26	(m)	CH v polohe 4 furanónu
3,3 až 3,9	(m)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3,82	(m)	CH (NH-CH(CH <sub>3</sub> )(Ph))
5,0 (d, J=1,5) a 5,32 (d, J=1,5)		CH v polohe 5 furanónu
7,2 až 7,4	(m)	5H aromatický

Stupeň 2: Štiepenie dvoch trans diastereoizomérov

A) Príprava trans diastereoizoméru (4S,5S)

4(S)[4 $\alpha$ (S\*),5 $\beta$ ]-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-  
2(3H)-furanón-trichlóracetát

Roztok 10,6 g trichlóractoovej kyseliny (99,5 %) v 50 ml terc.-butylmetyléteru sa počas 20 minút pridáva k 27 g zmesi diastereoizomérov, získaných v hore uvedenom stupni, v 164 ml terc.-butylmetyléteru. Získaný roztok sa mieša počas 2 hodín pri teplote 20 až 25°C a potom počas 2 hodín pri teplote 0 až 5°C. Získa sa 12 g (4S,5S) izoméru vo forme soli s kyselinou trichlóractoovou.

$[\alpha_D] = +71^\circ$  (c = 1 % CH<sub>3</sub>OH)

NMR (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz)

1,15	(t)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1,75	(d, J=7)	CH <sub>3</sub> (-NH-CH(CH <sub>3</sub> )(Ph))
2,78	(dd, J=8,5 a 18,5)	
3,05	(dd, J=4 a 18,5)	CH <sub>2</sub> v polohe 3 furanónu
3,43	(ddd, J=2-4 a 8,5)	CH v polohe 4 furanónu
3,59	(dq, 1H) 3, 79 (dq 1H)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4,29	(q, J=7)	(-NH-CH(CH <sub>3</sub> )(Ph))
5,77	(d, J=1,5)	CH v polohe 5 furanónu
7,42 až 7,57		5H aromatický
9,8	(široký)	H mobilný

B) Príprava trans diastereoizoméru (4R,5R)

4(R)[4 $\alpha$ (R\*),5 $\beta$ ]-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-  
2(3H)-furanón-chlóracetát

Matečné lúhy z hore uvedeného stupňa sa premyjú nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného a potom vodou a potom sa reextrahujú raz izopropyléterom. Po vysušení sa roztok odparí pri zníženom tlaku, čím sa získa 15,45 g očakávaného produktu vo forme oleja. K 15,45 g produktu v 130 ml izopropanolu sa pridá 5 g kyseliny monochlóractoovej a zmes sa zahrieva na

40°C. Je pozorované rozpúšťanie a potom kryštalizácia. Zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote miestnosti a potom pri teplote 0 až 5°C počas 2 hodín. Získa sa 11,98 g očakávaného izoméru (4R,5R) vo forme soli s kyselinou monochlóroctovou.

Stupeň 3: Príprava zlúčeniny (4S,5S) vo voľnej forme  
4(S)[4 $\alpha$ (S\*),5 $\beta$ ]-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-  
2(3H)-furanónu

11,8 g soli získanej v stupni 2A a 120 ml dichlórmetánu sa spolu zmieša pri teplote miestnosti, potom sa pridá 100 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Zmes sa mieša počas 10 minút, potom sa extrahuje, premyje sa, vysuší sa a odparí sa pri zníženom tlaku, čím sa získa 7,1 g produktu vo voľnej forme.

$[\alpha_D] = +114^\circ$  (c = 1 % CH<sub>3</sub>OH)

Stupeň 4: Epimerácia: Príprava (4S,5S) diastereoizoméru  
4(S)[4 $\alpha$ (S\*),5 $\alpha$ ]-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-  
2(3H)-furanón

V inertnej atmosfére sa počas 1 hodiny pri teplote 4 $\pm$ 1°C pridáva 28,6 ml 1 M chloridu ciničitého v dichlórmetáne k 6,8 g zlúčeniny (4S,5S) vo voľnej forme, získanej v stupni 3, v 135 ml dichlórmetánu a zmes sa mieša počas 40 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 11 ml kyseliny octovej, zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote 5°C, naleje sa do zmesi vody a ľadu a premyje sa, pridá sa cyklohexán, zmes sa upraví na pH 7 až 8 pridaním hydrogenuhličitanu sodného a potom sa extrahuje cyklohexánom, vysuší sa a odparí sa pri zníženom tlaku, čím sa získa 4,39 g očakávaného produktu vo forme oleja zodpovedajúceho cis:trans pomeru 90:10.

$[\alpha_D] = -1,5^\circ$  (c = 1 % CH<sub>3</sub>OH)

NMR (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz)

1,23	(t)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1,4	(d, J=6,5)	CH <sub>3</sub> (-NH-CH(CH <sub>3</sub> )(Ph))
2,39	(dd, J=11 a 17)	
2,61	(dd, J=8 a 17)	CH <sub>2</sub> v polohe 3 furanónu
3,32	(m)	CH v polohe 4 furanónu
3,77	(m)	CH (-NH-CH(CH <sub>3</sub> )(Ph))
4,96	(d, J=5)	CH v polohe 5 furanónu
7,2 až 7,4	(m)	5H aromatický

Stupeň 5: Tvorba soli cis diastereoizoméru (4S,5R) s kyselinou monochlóroctovou

4(S)[4α(S\*),5α]-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-2(3H)-furanón-chlóracetát

1,82 g kyseliny monochlóroctovej (96%) sa pridá v inertnej atmosfére pri teplote 20 až 25°C k 5 g cis diastereoizoméru, získaného v hore uvedenom stupni, v 50 ml terc.-butylmetyléteru. Získa sa roztok, ktorý rýchlo kryštalizuje a nechá sa pri teplote +5°C ešte 1 hodinu a 30 minút. Získa sa 5,75 g očakávaného produktu.

Teplota topenia 106 až 108°C.

[α<sub>D</sub>] = -11,5° (c = 1 % CH<sub>3</sub>OH).

Stupeň 6: Hydrogenolýza

a) Odsolenie (návrat k voľnému amínu)

4(S)[4α(S\*),5α]-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-2(3H)-furanón

5,55 g soli s kyselinou monochlóroctovou získanou v hore uvedenom stupni, 60 ml dichlórometánu a 55 ml hydrogenuhličitanu sodného sa spolu zmieša pri teplote 0 až 5°C, v inertnej atmosfére a zmes sa mieša počas 10 minút, premyje sa, extrahuje sa, vysuší sa a odparí sa pri zníženom tlaku, čím sa získa 3,95 g odsoleného produktu vo forme oleja.

b) Tvorba hydrochloridu

4(S)[4 $\alpha$ (S\*),5 $\alpha$ ]-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-  
2(3H)-furanón-hydrochlorid

K 3,36 g hore získaného produktu v 66 ml izopropyléteru sa pri teplote 0 až 5°C po kvapkách pridáva 6,6 ml 2 N kyseliny chlorovodíkovej v izopropylétere a vzniknutý roztok sa udržiava pri tejto teplote počas 1 hodiny. Je pozorovaná kryštalizácia. Získa sa 3,77 g očakávaného hydrochloridu.

c) Hydrogenolýza

(4(S)-cis)-4-amino-5-etoxydihydro-2(3H)-furanón-hydrochlorid

K suspenzii 4 g hore získaného hydrochloridu v 60 ml tetrahydrofuránu sa pridá 1,8 ml vody, čím sa získa roztok. Potom sa pridá 400 mg 10% paládia na uhlí. Zmes sa mieša za tlaku vodíka 0,15 MPa počas 18 hodín pri teplote 27 až 28°C. Po filtrácii a prepláchnutí zmesou tetrahydrofuránu a vody sa zmes odparí pri zníženom tlaku. Získa sa 2,54 g očakávaného produktu.

$[\alpha_D] = -96^\circ$  (c = 1 % CH<sub>3</sub>OH).

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)

1,22	(t)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
2,58	(dd, J=8 a 17,5)	
2,7	(dd, J=8 a 17,5)	CH <sub>2</sub> v polohe 3 furanónu
4,14	(dt, J=5,5 a 8)	CH v polohe 4 furanónu
3,61, 3,90	(m)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
5,71	(d, J=5,5)	CH v polohe 5 furanónu
8,69	(široký s)	3H mobilný

Stupeň 7: Tvorba alylkarbamátu

(2R-cis)-2-propenyl-(2-etoxytetrahydro-5-oxo-3-furanyl)-  
karbamát

K zmesi skladajúcej sa z 2,4 g produktu pripraveného v hore uvedenom stupni, 50 ml dichlórmetánu a 1,55 ml alylchlórformiátu sa v inertnej atmosfére a pri teplote +5°C pridajú 3 ml pyridínu, vzniknutá zmes sa mieša pri tejto teplote počas 1 hodiny a potom sa pridá 0,56 ml alylchlórformiátu a 1 ml pyridínu. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 6 hodín, naleje sa do vody, extrahuje sa dichlórmetánom, premyje sa, vysuší sa a odparí sa pri zníženom tlaku, čím sa získa 2,66 g surového produktu, ktorý vykryštalizuje z izopropyléteru. Získa sa 1,95 g očakávaného produktu.  
[ $\alpha_D$ ] = -56° (c = 1 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)

1,26	(t)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
2,47	(dd, J=10 a 17,5)	
2,84	(dd, J=8,5 a 17,5)	CH <sub>2</sub> v polohe 3 furanónu
3,67 (dq) a 3,92 (dq)		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4,55	(m)	CH v polohe 4 furanónu
4,59	(široký d)	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
5,45	(d, J=5,5)	CH v polohe 5 furanónu
5,25 (dq) a 5,33 (dq)		CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
5,3	maskovaný	N-H
5,93	(m)	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>

## Príklad 2

(2R-cis)-2-propenyl-(2-etoxytetrahydro-5-oxo-3-furanyl)-  
karbamát

Stupeň 1: Michaelova adícia

4(S\*)-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)-amino]-2(3H)-furanón

K 15 g racemického etoxyfuranónu v 75 ml dimetylformamidu sa v inertnej atmosfére počas 30 minút pri teplote medzi 23 a 25°C pridáva 15 ml 98% S(-)-fenyletylamínu a získaný roztok sa mieša počas 24 hodín a potom sa naleje do zmesi vody a ľadu.

Po extrakcii cyklohexánom, premytí a vysušení sa roztok odparí pri zníženom tlaku, čím sa získa 26,6 g oleja zodpovedajúceho očakávanej 45:55 zmesi trans izomérov.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)

1,12 (t), 1,22 (t)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1,37 (dd)	CH <sub>3</sub> (-NH-CH(CH <sub>3</sub> )(Ph))
2,13 (dd, J=3,5 a 17,5)	
2,35 (dd, J=3 a 127, 5)	CH <sub>2</sub> v polohe 3 furanónu
2,7 (dd, J=7,5 a 17,5)	
2,8 (dd, J=7 a 17,5)	
3,26 (m)	CH v polohe 4 furanónu
3,3 až 3,9 (m)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3,82 (m)	CH (-NH-CH(CH <sub>3</sub> )(Ph))
5,00 (d, J=1,5) a 5,32 (d, J=1,5)	CH v polohe 5 furanónu
7,2 až 7,4 (m)	5H aromatický

Stupeň 2: Štiepenie dvoch trans diastereoizomérov

a) Príprava trans diastereoizoméru (4R,5R)

4(R)[4α(S\*),5β]-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-2(3H)-furanón-trichlóracetát

K 26 g zmesi z hore uvedeného stupňa v 155 ml terc.-butyléteru sa počas 30 minút pridáva roztok 10,24 g kyseliny trichlóroctovej (99,5 %) v 50 ml terc.-butyléteru. Získaný roztok sa mieša počas 2 hodín pri teplote 20 až 25°C a potom počas 2 hodín pri teplote 5°C. Získa sa 12,63 g (4R,5R) izoméru vo forme soli s kyselinou trichlóroctovou.

[α<sub>D</sub>] = -72,5° (c = 1 % CH<sub>3</sub>OH).

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)

1,15 (t)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1,75 (d, J=7)	CH <sub>3</sub> (-NH-CH(CH <sub>3</sub> )(Ph))
2,78 (dd, J=8,5 a 18,5)	
3,05 (dd, J=4 a 18,5)	CH <sub>2</sub> v polohe 3 furanónu
3,43 (ddd, J=2-4 a 8,5)	CH v polohe 4 furanónu

3,59 (dq, 1H)	3, 79 (dq, 1H)	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}\underline{\text{H}}_3$
4,29	(q, J=7)	(-NH-C $\underline{\text{H}}$ (CH $\underline{\text{H}}$ <sub>3</sub> )(Ph))
5,77	(d, J=1,5)	C $\underline{\text{H}}$ v polohe 5 furanónu
7,42 až 7,57		5H aromatický
9,8	(široký m)	H mobilný

b) Príprava trans diastereoizoméru (4S,5S)

4(S)[4 $\alpha$ (R\*),5 $\beta$ ]-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-2(3H)-furanón-chlóracetát

Matečné lúhy z hore uvedeného stupňa sa premyjú nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a potom sa reextrahujú terc.-butyléterom. Po vysušení sa roztok odparí pri zníženom tlaku, čím sa získa 17,43 g očakávaného produktu vo forme oleja. Pridá sa 130 ml izopropanolu a potom 5 g kyseliny monochlóroctovej a zmes sa zahrieva na teplotu 40°C. Je pozorované rozpúšťanie a potom kryštalizácia, potom sa zmes mieša pri teplote miestnosti počas 1 hodiny a potom pri teplote 0 až 5°C 2 hodiny. Získa sa 12,48 g očakávaného (4S,5S) izoméru vo forme soli s kyselinou monochlóroctovou.

$[\alpha_D] = +1^\circ$  (c = 1 % CH<sub>3</sub>OH).

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)

1,12	(t, J=7,5)	$\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{C}\underline{\text{H}}_3$
1,26	(d, J=6,5)	$\underline{\text{C}}\text{H}_3$ (-NH-CH( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )(Ph))
2,18	(dd, J=2,5 a 17,5)	
2,66	(dd, J=7,5 a 17,5)	$\underline{\text{C}}\text{H}_2$ v polohe 3 furanónu
2,95	(ddd, J=1-2,5 a 7,5)	C $\underline{\text{H}}$ v polohe 4 furanónu
3,66	(m)	$\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{C}\underline{\text{H}}_3$
3,87	(q, J=6,5)	C $\underline{\text{H}}$ (-NH-C $\underline{\text{H}}$ (CH $\underline{\text{H}}$ <sub>3</sub> )(Ph))
5,42	(d, J=1)	C $\underline{\text{H}}$ v polohe 5 furanónu
7,24 (m) 1H, 7, 33 (m) 4H		H aromatický
4,26 (s)		X-CH <sub>2</sub>

Stupeň 3: Príprava voľnej zlúčeniny (4S,5S)

4(S)[4 $\alpha$ (R\*),5 $\beta$ ]-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-  
2(3H)-furanón

12,35 g soli získanej v stupni 2B a 130 ml dichlórmetánu sa spolu zmieša pri teplote 0 až 5°C a potom sa pridá 100 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Zmes sa mieša počas 10 minút a potom sa extrahuje, premyje sa, vysuší sa a odparí sa pri zníženom tlaku, čím sa získa 8,9 g produktu vo voľnej forme.

$[\alpha_D] = -6,6^\circ$  (c = 1 % CH<sub>3</sub>OH).

Stupeň 4: Epimerácia: Príprava diastereoizoméru (4S,5R)

4(S)[4 $\alpha$ (R\*),5 $\alpha$ ]-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-  
2(3H)-furanón

K 8,8 g voľnej (4S,5S) zlúčeniny získanej v stupni 3 v 175 ml dichlórmetánu sa v inertnej atmosfére počas 45 minút pri teplote 0 až 5°C pridáva 37 ml 1 M chloridu ciničitého v dichlórmetáne a vzniknutá zmes sa mieša pri tejto teplote počas 1 hodiny. Potom sa pridá 14,1 ml kyseliny octovej, zmes sa mieša pri teplote 0 až 5°C počas 1 hodiny, naleje sa do zmesi vody a ľadu a premyje sa, pridá sa cyklohexán a zmes sa upraví na pH 7 až 8 pridaním hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje sa cyklohexánom, vysuší sa a odparí sa pri zníženom tlaku, čím sa získa 3,96 g očakávaného produktu vo forme oleja zodpovedajúceho cis:trans pomeru 90:10.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)

1,29	(t)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1,35	(d)	CH <sub>3</sub> (-NH-CH(CH <sub>3</sub> )(Ph))
2,28	(dd, J=11,5 a 17)	
2,43	(dd, J=8 a 17)	CH <sub>2</sub> v polohe 3 furanónu
3,36	(ddd, J=4,5/8/1,5)	CH v polohe 4 furanónu
3,67 (dq), 3,92 (dq)		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3,81	(q)	CH (-NH-CH(CH <sub>3</sub> )(Ph))

5,79	(d, J=4,5)	CH v polohe 5 furanónu
7,2 až 7,4	(m)	5H aromatický

Stupeň 5: Tvorba soli cis diastereoizoméru (4S,5R) s kyselinou trichlóroctovou

4(S)[4α(R\*),5α]-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-  
2(3H)-furanón-trichlóracetát

K 3,8 g cis diastereoizoméru získaného v hore uvedenom stupni v 40 ml terc.-butylmetyléteru sa v inertnej atmosfére pri teplote 20 až 25°C pridá 2,34 g kyseliny trichlóroctovej (99 %). Zmes sa nechá pri teplote 0 až 5°C počas 1 hodiny, čím sa získa 5,58 g očakávaného produktu.

$[\alpha_D] = -49^\circ$  (c = 0,9 % CH<sub>3</sub>OH).

Stupeň 6: Hydrogenolýza

a) Odsolenie (návrät k voľnému amínu)

4(S)[4α(R\*),5α]-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-  
2(3H)-furanón

5,41 g soli s trichlóroctovou kyselinou získanej v hore uvedenom stupni, 50 ml cyklohexánu a 50 ml nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného sa zmieša pri teplote 0 až 5°C v inertnej atmosfére a zmes sa mieša, až sa rozpustí a premyje sa, extrahuje sa, vysuší sa a odparí sa pri zníženom tlaku, čím sa získa 3,18 g produktu vo voľnej forme vo forme oleja.  
 $[\alpha_D] = -93^\circ$  (c = 0,62 % CH<sub>3</sub>OH).

Tento produkt sa opäť čistí miešaním 2,85 g tohto produktu s 30 ml cyklohexánu a 2,8 g oxidu kremičitého počas 10 minút. Po spracovaní sa získa 2,3 g bezfarebného oleja.

b) Tvorba hydrochloridu

4(S)[4α(R\*),5α]-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-  
2(H)-furanón-hydrochlorid

K 2 g hore získaného produktu v 40 ml izopropyléteru sa pri teplote 0 až 5°C pridávajú po kvapkách 4 ml 2 N kyseliny chlorovodíkovej v izopropylétere a zmes sa udržiava na tejto teplote počas 15 minút. Zmes sa potom odparí pri zníženom tlaku, čím sa získa 2,29 g očakávaného hydrochloridu.

c) Hydrogenolýza

(4(S)-cis)-4-amino-5-etoxydihydro-2(3H)-furanón-hydrochlorid

K suspenzii 2,29 g hore získaného hydrochloridu v 40 ml tetrahydrofuránu sa pridá 1 ml vody a potom 300 mg 10 paládia na uhlí. Zmes sa mieša za tlaku 0,15 MPa vodíka počas 5 hodín. Po filtrácii a prepláchnutí zmesou tetrahydrofuránu a vody sa vzniknutá zmes odparí pri zníženom tlaku pri teplote 45°C. Získa sa 1,40 g očakávaného produktu.  
[ $\alpha_D$ ] = -87,4° (c = 1 % CH<sub>3</sub>OH).

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)

1,22	(t)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
2,58	(dd, J=8 a 1,5)	
2,7	(dd, J=8 a 17,5)	CH <sub>2</sub> v polohe 3 furanónu
4,14	(dt, J=5,5 a 8)	CH v polohe 4 furanónu
3,61 až 3,9	(m)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
5,71	(d, J=5,5)	CH v polohe 5 furanónu
8,69	(široký s)	3H mobilný

Stupeň 7: Tvorba alylkarbamátu

(2R-cis)-2-propenyl-(2-etoxytetrahydro-5-oxo-3-furanyl)karbamát

K 1,3 g produktu získaného v hore uvedenom stupni v 50 ml dichlórmetánu sa pri teplote +5°C v inertnej atmosfére pridá 1 ml 99% alylchlórformiátu a potom 2 ml pyridínu, zmes sa mieša pri tejto teplote počas 1 hodiny a 40 minút a potom sa pridá 0,3 ml alylchlórformiátu a 0,6 ml pyridínu. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 16 hodín, naleje sa do vody, extrahuje sa dichlórmetánom, premyje sa, vysuší sa a odparí sa pri zní-

ženom tlaku, čím sa získa 1,62 g surového produktu, ktorý sa prekryštalizuje z izopropyléteru. Získa sa 1,34 g očakávaného produktu.

$[\alpha_D] = -52,4^\circ$  ( $c = 1 \%$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)

1,26	(t)	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
2,47	(dd, $J=10$ a $17,5$ )	
2,84	(dd, $J=8,5$ a $17,5$ )	$\text{CH}_2$ v polohe 3 furanónu
3,67 (dq) a 3,92 (dq)		$\text{CH}_2\text{CH}_3$
4,55	(m)	$\text{CH}$ v polohe 4 furanónu
4,59	(široký d)	$\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$
5,45	(d, $J=5,5$ )	$\text{CH}$ v polohe 5 furanónu
5,25 (dq) a 5,33 (dq)		$\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$
5,3	maskovaný	N-H
5,93 (m)		$\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$

### Príklad 3

4(S)[4 $\alpha$ (S\*),5 $\alpha$ ]-dihydro-5-etoxy-4[(1-fenyletyl)amino]-2(3H)-furanón-dichlóracetát

Stupeň 1: Michaelova adícia

4(R\*)-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-2(3H)-furanón

K roztoku 20 g racemického etoxyfuranónu v 156,8 ml izopropanolu a 3,2 ml vody sa za miešania a v atmosfére dusíka počas asi 1 hodiny a 30 minút pridá 20 ml R-(+)-1-fenyletylamínu, pričom sa teplota udržiava na  $0 \pm 2^\circ\text{C}$  a vzniknutá zmes sa mieša pri tejto teplote počas 24 hodín.

Stupeň 2: Štiepenie dvoch trans diastereoizomérov: Príprava trans diastereoizomérov (4S,5S)

4(S)[4 $\alpha$ (S\*),5 $\beta$ ]-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-2(3H)-furanón-trichlóracetát

K hore uvedenému roztoku (produkt sa neizoluje) sa pridá roztok skladajúci sa z 25,55 g kyseliny trichlóroctovej v 39,2 ml izopropanolu a 0,8 ml demineralizovanej vody, teplota sa nechá vystúpiť na 20 až 20°C a ako náhle skončí zavádzanie, je pozorovaná kryštalizácia soli. Suspenzia sa udržiava na teplote  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  počas 24 hodín a produkt sa potom suší za otáčania a premyje sa izopropanolom obsahujúcim 2 % vody. Získa sa 18 g očakávaného produktu.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)

1,15	(t)	$\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$
1,75	(d, $J=7$ )	$\text{Ph-CH(CH}_3\text{)-N}$
2,78	(dd, $J=8,5$ a $18,5$ )	$\text{CH}_2$ v polohe 3
3,05	(dd, $J=4$ a $18,5$ )	
3,43	(ddd, $J=2,4$ a $8,5$ )	$\text{H}_4$
3,59 (dq) 1H, 3,79 (dq) 1H		$\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$
4,29	(q, $J=7$ )	$\text{Ph-CH(CH}_3\text{)-N}$
5,77	(d, $J=1,5$ )	$\text{H}_5$
7,42 až 7,57 (5H)		H aromatický
9,8	široký	H mobilný

Stupeň 3: Epimerácia: Príprava (4S,5R) diastereoizoméru 4(S)[4 $\alpha$ (S\*),5 $\alpha$ ]-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-2(3H)-furanón

K suspenzii 50 g (4S,5S) trichlóracetátu získaného v hore uvedenom stupni v 150 ml toluénu sa v atmosfére dusíka za udržiavania teploty na  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  pridá 45 ml kyseliny metán-sulfónovej, zmes sa udržiava na teplote  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  počas 2 hodín, potom sa teplota zníži na  $0 \pm 5^\circ\text{C}$  a počas 1 hodiny a 30 minút sa pridáva 111 ml trietylamínu. Po sérii premývaní, extrakcii a sušení sa získa 400 ml roztoku obsahujúceho 85:15 zmes cis:trans izoméru.

Stupeň 4: Tvorba soli cis (4S,5R) diastereoizoméru s kyselinou dichlóroctovou

4(S)[4a(S\*),5a]-dihydro-5-etoxy-4-[(1-fenyletyl)amino)-2(3H)-furanón-dichlóracetát

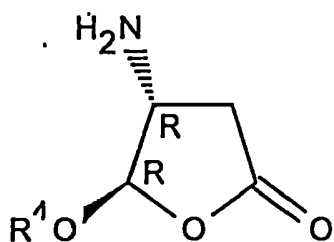
K 400 ml hore uvedeného roztoku sa pridá 10 ml kyseliny dichlóroctovej, zmes sa zahustí na 6 objemov, pričom je pozorovaná kryštalizácia a zmes sa mieša v atmosfére dusíka za udržiavania teploty na  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  počas 2 hodín. Po premytí toluénom sa získa 32,8 g očakávaného produktu.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)

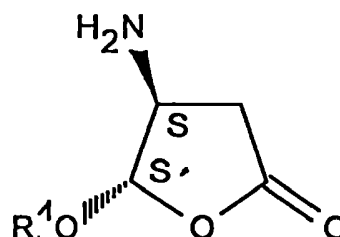
1,21	(t)	$\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
1,72	(d, $J=6,5$ )	$\text{Ph}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}$
2,77	(dd, $J=8,5$ a 17)	$\text{CH}_2$ v polohe 3
2,97	(dd, $J=11$ a 17)	
3,76	(m)	$\text{H}_4$
3,34 (dq), 3,66 (dq)		$\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
4,27	(q, $J=6,5$ )	$\text{Ph}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}$
4,88	(d, $J=5$ )	$\text{H}_5$
5,95	(s)	$\text{CHCl}_2$
7,42 (m) (3H), 7,51 (m) 2H		H aromatický
9,79	(široký s)	2H mobilný

P A T E N T O V É   N Á R O K Y

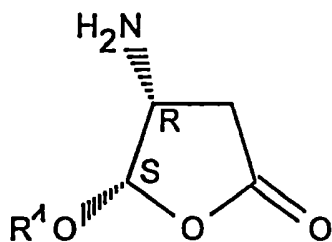
1. Zlúčeniny všeobecných vzorcov IVa, IVb, IVc alebo IVd



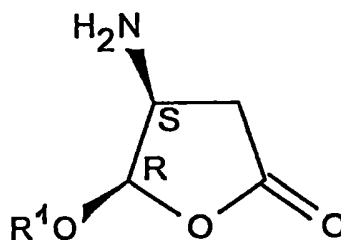
(IVa)



(IVb)



(IVc)



(IVd)

v ktorých  $R^1$  je alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylalkylová skupina so 7 až 11 atómami uhlíka, ako tiež ich adičné soli s kyselinami.

2. Zlúčenina všeobecného vzorca IVd podľa nároku 1, ako tiež jej adičné soli s kyselinami.

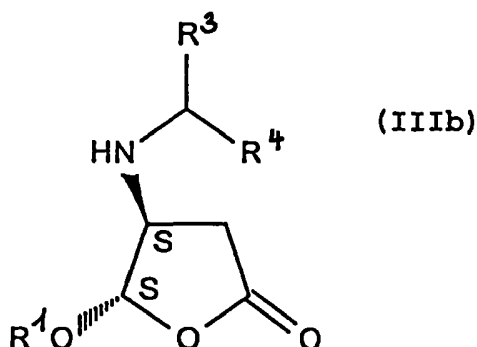
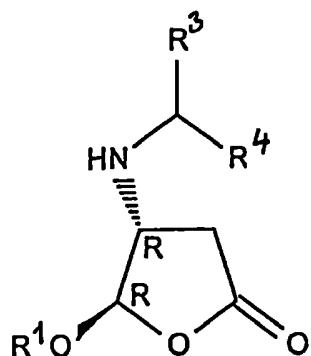
3. Zlúčenina všeobecného vzorca IVd podľa nároku 2, kde  $R^1$  je etylová skupina, ako tiež jej adičné soli s kyselinami.

4. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecných vzorcov IVa, IVb, IVc alebo IVd podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uskutoční aspoň jeden z nasledujúcich stupňov:

a) reakcia arylamínu všeobecného vzorca  $R^3R^4CHNH_2$ , kde  $R^3$  je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka a  $R^4$  je prípadne substituovaná aryllová skupina, s racemickým alkoxyfuranónom všeobecného vzorca II



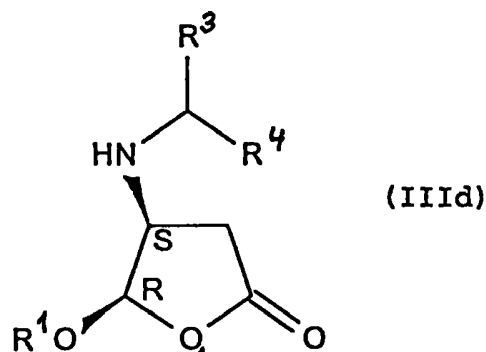
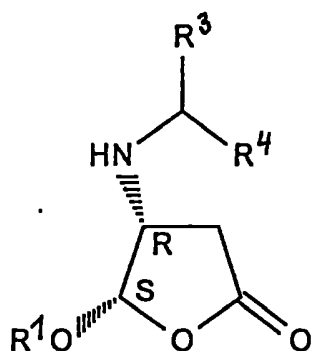
kde  $R^1$  je alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylalkylová skupina s 7 až 11 atómami uhlíka, za vzniku trans izomérov zlúčenín (4R,5R) a (4S,5S) všeobecných vzorcov IIIa a IIIb



ktoré sa následne

- rozdelia kryštalizáciou a prípade sa vykoná jedna alebo viac reakcií prípravy soli,
- alebo, keď  $R^3$  je atóm vodíka, sa rozdelia pôsobením opticky aktívnej kyseliny,

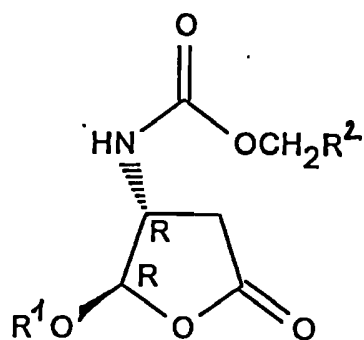
b) vykoná sa prípadne epimeračná reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca IIIa alebo IIIb vo forme soli alebo nie-soli, v prítomnosti kyseliny, čím sa získajú cis izoméry zlúčenín (4R,5S), alebo (4S,5R)) všeobecných vzorcov IIIc alebo IIId, ktoré sa prípadne premenia na soli



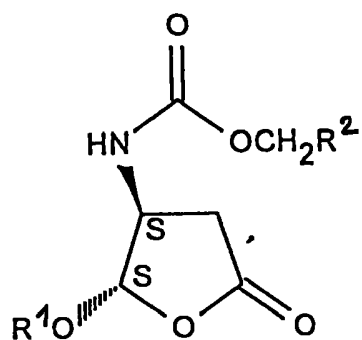
c) hydrogenolýza

- buď, na trans izomér (4R,5R) alebo (4S,5S) všeobecných vzorcov IIIa alebo IIIb vo forme soli alebo nie-soli, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IVa alebo IVb vo forme trans izoméru (4R,5R) alebo (4S,5S), ako je definované hore, ktorá sa potom prípadne premení na soľ a/alebo sa chráni,
- alebo na cis izomér (4R,5S) alebo (4S,5R) všeobecných vzorcov IIIc alebo IIIId, vo forme soli alebo nie-soli, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IVc alebo IVd vo forme cis izoméru (4R,5S) alebo (4S,5R), ako je definované hore, ktorá sa potom prípadne premení na soľ a/alebo sa chráni.

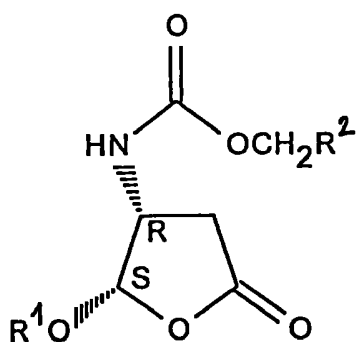
5. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že chrániaca reakcia amínov všeobecných vzorcov IVa, IVb, IVc alebo IVd, vo forme soli alebo nie-soli, sa vykonáva pôsobením chlórformiátu všeobecného vzorca Cl-CO-OCH<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>, kde R<sup>2</sup> znamená terc.-butylovú skupinu, alkenylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktoré môžu byť substituované alebo nesubstituované, čím sa získajú zlúčeniny všeobecných vzorcov Ia, Ib, Ic alebo Id vo forme trans diastereoizomérov (4R,5R) a (4S,5S) alebo cis diastereoizomérov (4R,5S) a (4S,5R), ktoré sa prípadne premenia na soli



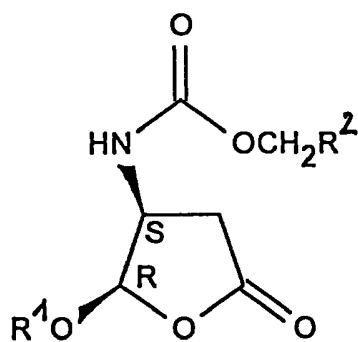
(Ia)



(Ib)



(Ic)



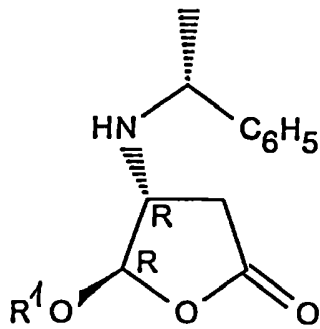
(Id)

6. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rozdelenie zlúčenín všeobecných vzorcov IIIa a IIIb, ako sú definované v nároku 4, kryštalizáciou sa vykonáva:

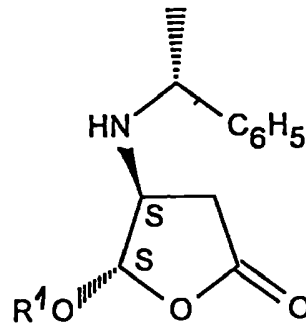
- a) pôsobením trichlóroctovej kyseliny, čím sa získajú zodpovedajúce soli všeobecných vzorcov IIIa alebo IIIb,
- b) a potom pôsobením monochlóroctovej kyseliny na matečné lúhy, čím sa získajú soli zodpovedajúce iným diastereoizomérom všeobecných vzorcov IIIa alebo IIIb.

7. Spôsob podľa nároku 4 na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca IVd, ako sú definované v nároku 2, alebo na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca Id, ako sú definované v nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m že sa uskutoční aspoň jeden z nasledujúcich stupňov:

- a) pôsobenie S fenyletylamínu na zlúčeninu všeobecného vzorca II, čím sa získajú zlúčeniny všeobecných vzorcov III'a a III'b

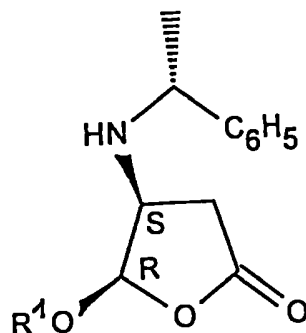


(III'a)



(III'b)

- b) rozdelenie trans stereoizomérov všeobecných vzorcov III'a a III'b pôsobením kyseliny trichlóroctovej, čím sa získa stereoizomér III'a (4R,5R) vo forme soli s trichlóroctovou kyselinou a potom pôsobením kyseliny monochlóroctovej, čím sa získa stereoizomér III'b (4S,5S) vo forme soli s kyselinou monochlóroctovou,
- c) v prípade potreby návrat na voľný amín pôsobením bázy,
- d) epimerácia stereoizoméru (4S,5S) všeobecného vzorca III'b v prítomnosti kyseliny, čím sa získa cis stereoizomér (4S,5R) všeobecného vzorca III'd



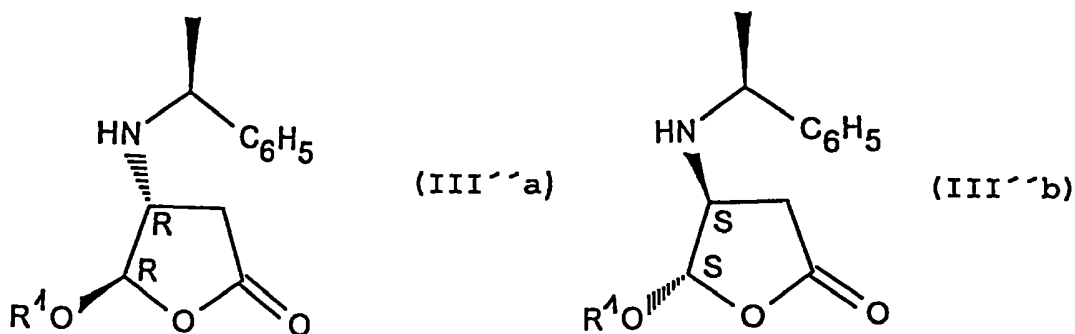
(III'd)

- e) v prípade potreby kryštalizácia po tvorbe soli pôsobením kyseliny monochlóroctovej alebo kyseliny dichlóroctovej,
- f) prípadne návrat na voľný amín pôsobením bázy,

- g) v prípade potreby rekryštalizácia po tvorbe soli, najmä vo forme hydrochloridu,
- h) hydrogenolýza cis stereoizoméru (4S,5R) všeobecného vzorca III'd, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IVd vo forme cis diastereoizoméru (4S,5R),
- i) prípadne pôsobenie alylchlórformiátu na zlúčeninu všeobecného vzorca IVd, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca Id vo forme cis diastereoizoméru (4S,5R), kde R<sup>2</sup>, znamená skupinu -CH=CH<sub>2</sub>.

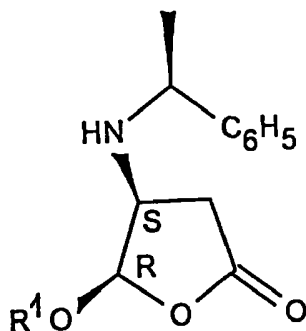
8. Spôsob podľa nároku 4 na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca IVd, ako sú definované v nároku 2, alebo na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca Id, ako sú definované v nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa uskutoční aspoň jeden z nasledujúcich stupňov:

- a) pôsobenie R fenyletylamínu na zlúčeninu všeobecného vzorca II, čím sa získajú zlúčeniny všeobecných vzorcov III"a a III"b



- b) rozdelenie trans stereoizomérov všeobecných vzorcov III"a a III"b pôsobením kyseliny trichlóroctovej, čím sa získa stereoizomér III"b (4S,5S) vo forme soli s trichlóroctovou kyselinou a potom pôsobením kyseliny monochlóroctovej, čím sa získa stereoizomér III"a (4R,5R) vo forme soli s kyselinou monochlóroctovou,

- c) v prípade potreby príprava voľného amínu pôsobením bázy,
- d) epimerácia stereoizoméru (4S,5S) všeobecného vzorca III"b v prítomnosti kyseliny, čím sa získa cis diastereoizomér (4S,5R) všeobecného vzorca III"d



- e) v prípade potreby kryštalizácia po tvorbe soli pôsobením kyseliny, ako je kyselina monochlóroctová alebo kyselina dichlóroctová,
- f) prípadne návrat na voľný amín pôsobením bázy,
- g) v prípade potreby rekryštalizácia po tvorbe soli, najmä vo forme hydrochloridu,
- h) hydrogenolýza cis stereoizoméru (4S,5R) všeobecného vzorca III"d, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IVd vo forme cis diastereoizoméru (4S,5R),
- i) prípadne pôsobenie alylchlórformiátu na zlúčeninu všeobecného vzorca IVd, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca Id vo forme cis diastereoizoméru (4S,5R), kde R<sup>2</sup> znamená skupinu -CH=CH<sub>2</sub>.

9. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 4 až 8, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že adícia amínu na zlúčeninu všeobecného vzorca II, ako je definovaná v nároku 4, sa vykonáva v dimetylformamide alebo vo vodnom izopropanole.

10. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 4 až 8, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že epimerácia sa vykonáva s chloridom ciničitým alebo s metánsulfónovou kyselinou.

11. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 4 až 8, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že  $R^1$  je etylová skupina.

12. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 8 až 11, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že štiepenie trans stereoizomérov kyselinou trichlóroctovou (stupeň b) sa vykonáva vo vodnom izopropanole.

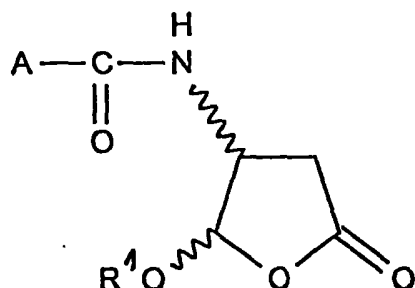
13. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 8 až 11, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že epimerácia stereoizoméru (4S,5S) všeobecného vzorca III"b (stupeň d) sa vykonáva v prítomnosti kyseliny metánsulfónovej v toluéne.

14. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 8 až 11, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že kryštalizácia (stupeň e) sa vykonáva pôsobením kyseliny dichlóroctovej v toluéne.

15. Použitie:

buď zlúčenín všeobecných vzorcov IVa, IVb, IVc alebo IVd, ako sú definované v nároku 1, alebo získaných spôsobom podľa nároku 4,

alebo zlúčenín všeobecných vzorcov Ia, Ib, Ic alebo Id získaných spôsobom podľa nároku 5, na amidačné reakcie, pričom sa vychádza z kyseliny všeobecného vzorca A-COOH, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca V



(V)

kde A znamená akýkoľvek organický zvyšok.

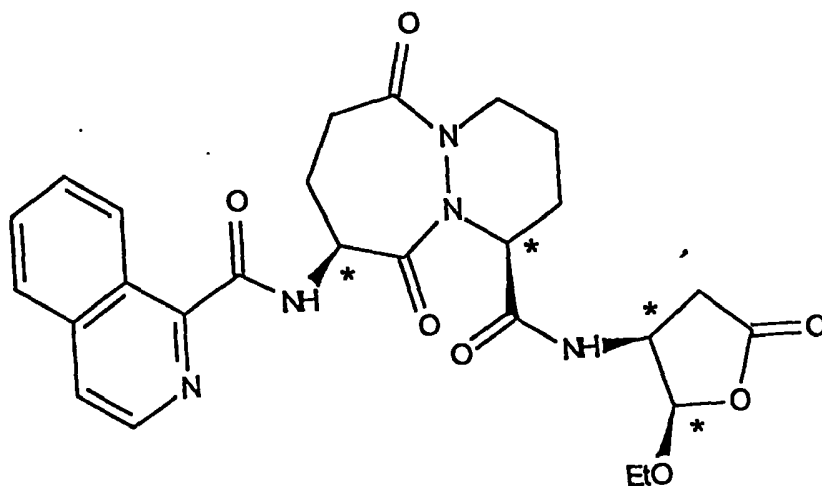
16. Použitie:

buď zlúčenín všeobecných vzorcov IVb alebo IVd, ako sú definované v nároku 1, alebo získaných spôsobom podľa nároku 4, alebo zlúčenín všeobecných vzorcov Ib alebo Id získaných spôsobom podľa nároku 5, na syntézu zlúčenín všeobecného vzorca V, ktoré majú inhibičný účinok na enzým meniaci interleukin.

17. Použitie:

buď zlúčeniny všeobecného vzorca IVd, kde  $R^1$  je etylová skupina, ako je definovaná v nároku 3 alebo pripravenej spôsobom podľa nárokov 7 alebo 8, alebo zlúčeniny všeobecného vzorca Id, kde  $R^1$  je etylová skupina, pripravenej spôsobom podľa nároku 5, na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca V, ktorá má inhibičný účinok na enzým meniaci interleukin.

18. Použitie podľa nároku 17 zlúčenín všeobecných vzorcov IVd alebo Id, ako sú definované v nároku 17, na prípravu zlúčeniny vzorca V s nasledujúcou štruktúrou



19. Zlúčeniny všeobecných vzorcov IIIa, IIIb, IIIc a IIId, ako nové medziprodukty, ako tiež ich adičné soli s kyselinami, s výnimkou zlúčenín všeobecných vzorcov III"a a III"b, ako sú definované v nároku 8, kde R<sup>1</sup> je metylová skupina.

01-3262-99-Ho