

(19) OFICIUL DE STAT
PENTRU INVENȚII ȘI MARCI
București

ROMÂNIA



(11) **120135 B1**
(51) Int.Cl.⁷ C 07 D 301/02;
C 07 D 303/36; C 07 C 213/04

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **99-00756**

(22) Data de depozit: **19.12.1997**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.09.2005** BOPI nr. **9/2005**

(30) Prioritate:

31.12.1996 US 60/033,801

(86) Cerere internațională PCT:

Nr. **US 97/22989 19.12.1997**

(87) Publicare internațională:

Nr. **WO 98/29401 09.07.1998**

(73) Titular:

• **G.D.SEARLE & CO., P.O. BOX 5110
60680-5110, CHICAGO, ILLINOIS, US**

(72) Inventatori:

• **LIU CHIN, 328 SOUTHFIELD DRIVE,
VERNON HILLS, ILLINOIS, US;**

• **NG JOHN S., 341 WEST 30TH PLACE,
CHICAGO, ILLINOIS, US;**
• **BEHLING JAMES R., 2312, SUNSET
LANE, ILLINOIS 60046, LINDENHURST, US;**
• **CAMPBELL ARTHUR L.,
3305 LINNEMANN, GLENVIEW,
ILLINOIS, US**

(74) Mandatar:

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

(56) Documente din stadiul tehnicii:

WO 95/1465, 93/23388

(54) **PROCEDEU CONTINUU DE PREPARARE A
AMINOEPOXIZILOR, DIN AMINOALDEHIDE ȘI REACTANȚI
ORGANOMETALICI, HALOMETILICI, OBTINUȚI *IN SITU***

(57) Rezumat:

Prezenta invenție se referă la un procedeu continuu de preparare a unui aminoepoxid, din aminoaldehide și reactanți organometalici, obținuți *in situ*. Aminoepoxizii obținuți sunt utilizați pentru scindarea aminică a inelului

epoxidic, ca intermediari, la prepararea medicamentelor, de exemplu, a inhibitorilor de HIV-protează.

Revendicări: 13

Examinator: dr. ing. DINCĂ ADELA



Orice persoană interesată are dreptul să formuleze în scris și motivat, la OSIM, o cerere de revocare a hotărârii de acordare a brevetului de invenție, în termen de 6 luni de la publicarea mențiunii acesteia

RO 120135 B1

RO 120135 B1

1 Prezenta invenție se referă la un procedeu continuu de preparare a unui aminoepoxid
din aminoaldehide și reactanți organometalici obținuți *in situ*. Aminoepoxizii obținuți sunt utili-
zați pentru scindarea aminică a inelului epoxidic, ca intermediari la prepararea medicamen-
3 telor, de exemplu, a inhibitorilor de HIV-protează.

5 Sinteza multor produse farmaceutice care conțin o hidroxitilamină izosteră, cum ar
fi aspartil proteaza inhibitorilor HIV-proteazei, implică o deschidere aminică a unui interme-
diar epoxidic. Astfel de produse farmaceutice conțin centre chirale, care pot fi introduse în
7 sinteza medicamentului, prin utilizarea unui intermediar epoxidic chiral. Prepararea unor
astfel de epoxizi, inclusiv, a epoxizilor chirali, poate necesita o sinteză în mai multe etape,
pornind de la un L-aminoacid, cum este L-fenilalanina sau un derivat de aminoacid, cum ar
9 fi un alcool, precum fenilalaninolul. Din punct de vedere istoric, astfel de epoxizi au fost pre-
parați prin metode care implică reducerea unui intermediar clorometilcetonic. Aceasta poate
11 să conducă la randamente globale scăzute. Clorometilcetona era preparată frecvent printr-un
procedeu care necesită utilizarea diazometanului foarte toxic și foarte exploziv. Datorită
13 naturii diazometanului, folosirea lui nu este în general aplicabilă, în cazul unei producții la
scară mare (multikilogram), nici a intermediarilor, nici a produselor finale. Mai mult, randa-
15 mentele globale pentru reducerea diastereoselectivă a clorocetonelor, în special, a celor
folosite în prepararea inhibitorilor de HIV-protează, pot fi mici.

17
19 **WO 93/23388** și **WO 95/14653** descriu un procedeu îmbunătățit, pentru prepararea
unor astfel de intermediari epoxidici. Procedeu implică reacția la temperatură scăzută a unui
21 reactant de halometil litiu cu un intermediar aldehidic. Acest procedeu este adecvat, în
special, pentru prepararea intermediarilor epoxidici chirali, dar necesită răcirea unor reac-
23 toare mari, conținând mari cantități de solvent și reactanți.

25 În **WO 96/17821**, este descrisă o metodă mai puțin convenabilă și mai puțin eficientă
de generare a reactantului de halometil litiu, din litiu metalic, pentru a reacționa cu un com-
pus *alfa*-aminoaldehidic.

27 Roberts și colab., în *Science*, 248, 358 (1990), Krohn și colab., în *J. Med. Chem.* 344,
3340 (1991) și Getman și colab., în *J. Med. Chem.*, 346, 288 (1993) au raportat anterior sin-
29 teza inhibitorilor de HIV-protează, conținând hidroxitilamină, hidroxitiluree sau hidroxitil-
sulfonamidă izosteră, care includeau deschiderea unui epoxid generat într-o sinteză în mai
31 multe etape, plecând de la un aminoacid. Aceste metode conțin, de asemenea, etape care
includ diazometanul ca reactant în sinteza clorometilcetonelor și reducerea intermediarilor
33 de aminoclorometilcetonă, la aminohaloalcool, înainte de a forma epoxidul. Randamentele
globale ale acestor sinteze sunt mici. Mai mult, după cum s-a menționat anterior, folosirea
35 diazometanului toxic și exploziv face ca aceste metode să nu fie utile pentru producerea de
medicamente, în instalații la scară industrială sau pilot. De aceea, în ciuda abilității stadiului
37 tehnicii de a sintetiza inhibitori de HIV-protează, sunt necesare procedee mai eficiente,
acceptabile din punct de vedere ecologic și de dorit din punct de vedere comercial.

39 Tinker și colab., în **US 4268688**, descriu un procedeu catalitic de hidroformilare asi-
metrică, pentru prepararea aldehidelor optic active, din olefine nesaturate. În mod similar,
41 Reetz și colab., în **US 4990669**, descriu formarea *alfa*-aminoaldehidelor optic active, prin
reducerea acizilor *alfa*-aminocarboxilici sau a esterilor acestora, cu hidrură de litiu și alu-
43 miniu, urmată de oxidarea *beta*-aminoalcoolului protejat, rezultat cu dimetilsulfoxid/clorură
de oxalil sau trioxid de crom/piridină. Alternativ, acizii *alfa*-aminocarboxilici protejați sau
45 esterii acestora pot fi reduși cu hidrură de diizobutilaluminu, pentru a forma aminoaldehidele
protejate.

RO 120135 B1

Reetz și colab., în <i>Tetrahedron. Lett.</i> , 30, 5425 (1989), descriu folosirea ilidelor de sulfoniu și arsoniu și reacțiile acestora cu <i>alfa</i> -aminoaldehide protejate, cu formarea de aminoalchilepoxizi. Această metodă este deficientă din punct de vedere al folosirii compușilor foarte toxici de arsoniu sau al folosirii combinației de hidruură de sodiu și dimetilsulfoxid, care este hazardantă la scară mare.	1 3 5
Matteson și colab., în <i>Syn. Lett.</i> , 1991, 631, este descrisă adiția de clorometilitiu sau bromometilitiu la aldehide achirale sau racemice.	7
Rezumatul articolului <i>Dezvoltarea unui procedeu la scară mare pentru un inhibitor de HIV-protează</i> al lui C. Lui și colab., <i>Org. Proc. Res. and Dev.</i> , vol.1, nr. 1, ianuarie 1997, publicat pe Internet în 15 decembrie 1996, descrie un procedeu continuu pentru reacția unei aminoaldehide chirale și a unui (clorometil) litiu și pentru obținerea epoxidului prin încălzirea amestecului.	9 11
Scopul invenției este de a găsi un procedeu îmbunătățit de preparare a epoxizilor prin adiția reactivului organometalic halometilic la un carbonil aldehydic. În particular, invenția este direcționată spre producerea diastereoselectivă a epoxizilor chirali, folosind un procedeu continuu de curgere, în care unul sau mai mulți reactivi pot fi adăugați, cu sau fără amorsare, mai mult sau mai puțin în același timp (mai mult sau mai puțin simultan), într-un mod neîntrerupt.	13 15 17
Prezenta invenție se referă la un procedeu de preparare a unui aminoepoxid, în care o aminoaldehidă protejată reacționează cu un reactant organometalic halometilic într-un solvent adecvat, la o temperatură de peste -80°C, în care reactantul organometalic halometilic respectiv se obține prin reacția dintre un reactant organometalic și un dihalometan, numitul procedeu cuprinzând următoarele etape:	19 21 23
- trecerea unui curent de aminoaldehidă protejată printr-o primă zonă de amestecare și, de asemenea, trecerea numitului dihalometan prin respectiva primă zonă de amestecare cu numita aminoaldehidă protejată, pentru a obține un prim amestec;	25
- trecerea numitului reactant organometalic într-o a doua zonă de amestecare menținută la o temperatură sub 0°C și, de asemenea, trecerea numitului prim amestec prin numita a doua zonă de amestecare, pentru contactarea în numita a doua zonă de amestecare a numitului dihalometan din respectivul prim amestec cu numitul reactant organometalic, pentru a obține un amestec de reacție conținând numitul reactant organometalic halometilic;	27 29 31
- trecerea numitului amestec de reacție într-o a treia zonă de amestecare și obținerea din numita a treia zonă de amestecare a produșilor de reacție ai respectivelor aminoaldehide protejate și ai numitului reactant organometalic halometilic.	33
Avantajele pe care le prezintă prezenta invenție constau în aceea că procedeul continuu de sinteză <i>in situ</i> , care face obiectul prezentei invenții, este mai flexibil, controlabil, eficient și convenabil, din punct de vedere economic, față de procedeul de sinteză în serie sau discontinuu utilizat în stadiul tehnicii. Un alt avantaj al prezentului procedeu este acela că materialele pot fi folosite în etapele de mai sus, fără purificarea produselor intermediare. În orice caz, dacă se dorește purificarea, intermediarii descriși pot fi preparați și păstrați într-o formă pură. Noul procedeu de sinteză continuu <i>in situ</i> are încă unele avantaje valoroase, în special, când sunt aplicate la preparări pe scară multikilogram. Acesta elimină adăugarea în porții frecvente a reactanților, necesitând astfel mai puțin timp. De asemenea, necesită mai puțin timp de control al reacției (reacțiilor) în procedeul de sinteză continuu <i>in situ</i> al acestei invenții, controlul temperaturii vaselor de reacție sau al vaselor (arnestecătoare) în care are loc amestecul reactanților, este mult mai ușor și mai ieftin, din moment ce necesită vase mai mici. Reactoarele pentru temperatură scăzută, mari, scumpe, nu au disponibilitatea necesară pentru o curgere rapidă, continuă, a aldehidei III și a reactantului de halometil litiu generat <i>in situ</i> . Îmbunătățirile în privința controlului temperaturii permit, de asemenea, noi alternative privind temperaturile și ritmul reacției.	35 37 39 41 43 45 47 49

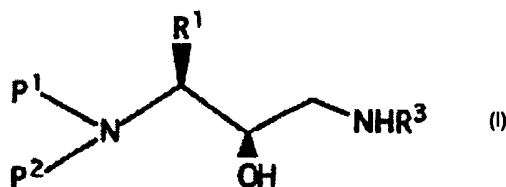
RO 120135 B1

1 Conform unei variante preferate de realizare a procedurii conform invenției, reactan-
2 tul organometalic este un reactant organolitic adăugat în exces molar față de numita
3 aminoaldehidă protejată, în special *n*-butillitiu.

4 De preferință, dihalometanul este selectat dintre bromocloro-metan, cloriodometan,
5 iodobromometan, dibromometan, diiodometan și bromofluorometan.

6 Conform unei variante preferate de realizare a prezentei invenții, o aldehidă a inven-
7 ției, așa cum este arătat în detaliu mai jos, curge în și printr-o zonă de amestecare, în care
8 aldehida este menținută la o temperatură cuprinsă între aproximativ -80 și 0°C, de preferință,
9 între aproximativ -60 și -10°C și, preferabil, în mai mare măsură, între -40 și -15°C; în timp
10 ce aldehida curge prin zona de amestecare, se adaugă un reactant dihalometanic și un
11 reactant organometalic (litiu), într-un mod în care se generează continuu, *in situ*, un reactant
12 de halometillitiu și se obține succesiv la sfârșitul zonei de amestecare un epoxid chiral.

13 Procedul de preparare a inhibitorilor de HIV-protează conform invenției permite
14 prepararea unor cantități comerciale a intermediarilor cu formula:



23 în care, R¹ este selectat dintre alchil, aril, cicloalchil, cicloalchilalchil, arilalchil și
24 ariltioalchil, care sunt substituiți opțional cu o grupare selectată dintre alchil, halogen, NO₂,
OR⁹ sau SR⁹, în care R⁹ reprezintă hidrogen sau alchil și

25 R³ reprezintă hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, hidroalchil, alcoialchil, cicloalchil,
26 cicloalchilalchil, heterocicloalchil, heteroaril, heterocicloalchilalchil, aril, aralchil, hetero-
27 aralchil, aminoalchil și radicali aminoalchil mono- și disubstituiți, substituenții fiind selectați
28 dintre radicalii alchil, aril, aralchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, heteroaril, heteroaralchil,
29 heterocicloalchil și heterocicloalchilalchil sau, în cazul radicalului aminoalchil disubstituit,
30 respectivii substituenți, împreună cu atomul de azot de care sunt legați, formează un radical
31 heterocicloalchil sau heteroaril. De preferință, R³ reprezintă radicali, așa cum a fost definit
32 mai sus, care nu conțin nici o legătură *alfa*, de exemplu, ca într-un radical izopropil sau
33 *t*-butil. Radicalii preferați sunt cei care conțin o grupare -CH₂- între azot și porțiunea rămasă
34 a radicalului. Astfel de grupări preferate includ, dar nu sunt limitate la benzil, izobutil, *n*-butil,
35 izoamil, ciclohexilmetil, și altele asemenea.

36 P¹ și P² sunt selectați independent dintre grupări de protejare a aminelor, incluzând,
37 dar nelimitându-se la arilalchil, arilalchil substituit, cicloalchenilalchil și cicloalchenilalchil
38 substituit, alil, alil substituit, acil, alcocarbonil, aralcoxycarbonil și silil. Exemple de arilalchil
39 includ, dar nu sunt limitate la benzil, *orto*-metilbenzen, 2,6-diclorobenzil, tritil și benzhidril,
40 care pot fi opțional substituiți cu halogen, alchil cu C₁-C₈, alcoxi, hidroxi, nitro, alchilen,
41 amino, alchilamino, acilamino și acil, sau sărurile acestora, cum ar fi sărurile de fosfoniu și
42 amoniu. Exemple de grupări aril includ fenil, naftalenil, indanil, antracenil, durenil, 9-(9-
43 fenilfluorenil) și fenantrenil, cicloalchenilalchil sau radicali de cicloalchenilalchil substituiți,
44 conținând cicloalchilii C₆-C₁₀. Grupările acil adecvate includ carbobenzoxi, *t*-butoxicarbonil,
45 izo-butoxicarbonil, benzoil, benzoil substituit, cum ar fi 2-metilbenzoil, 2,6-dimetilbenzoil,
46 2,4,6-trimetilbenzoil și 2,4,6-triizopropilbenzoil, 1-naftoil, 2-naftoil butiril, acetil, *tri*-fluoroacetil,
47 *tri*-cloroacetil, ftaloil și altele asemenea.

RO 120135 B1

În plus, grupările protectoare P¹ și/sau P² pot forma un inel heterociclic cu azotul de care sunt legați, de exemplu, 1,2-*bis*(metilen)benzen, ftalimidil, succinimidil, maleimidil și altele asemenea și în care aceste grupări heterociclice pot să includă mai departe cicluri aril și cicloalchil învecinate. În plus, grupările heterociclice pot fi mono, di sau trisubstituite, de exemplu, nitroftalimidil. Termenul "silil" se referă la un atom de siliciu opțional substituit cu una sau mai multe grupări alchil, aril și aralchil.

Grupări corespunzătoare carbamat de protecție includ, dar nu sunt limitate la carbamat de metil și etil; carbamat de 9-fluorenilmetil; carbamat de 9-(2-sulfo)fluorenilmetil; carbamat de 9-(2,7-dibrom) fluorenilmetil; carbamat de 2,7-di-*t*-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)-metil]; carbamat de 4-metoxifenacil; carbamat de 2,2,2-tricloretil; carbamat de 2-trimetilsililetil; carbamat de feniletil; carbamat de 1-(1-adamantil)-1-metiletil; carbamat de 1,*f*-dimetil-2-haloetil; carbamat de 1,1-dimetil-2,2-dibromometil; carbamat de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetil; carbamat de 1-metil-1-(4-difenilil)-etil; carbamat de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletil; carbamat de 2-(2'- și 4'-piridil)etil; carbamat de 2-(*N,N*-diciclohexil-carboxamido)etil; carbamat de *t*-butil; carbamat de 1-adamantil; carbamat de vinil; carbamat de alil; carbamat de 1-izopropilalil; carbamat de cinamil; carbamat de 4-nitrocinamil; carbamat de 8-chinolil; carbamat de *N*-hidroxipiperidinil; alchiliditio carbamat; carbamat de *p*-metoxibenzil; carbamat de *p*-nitrobenzil; carbamat de *p*-bromobenzil; carbamat de *p*-clorobenzil; carbamat de 2,4-diclorobenzil; carbamat de 4-metilsulfinilbenzil; carbamat de 9-antrilmetil; carbamat de difenilmetil; carbamat de 2-metiltioetil; carbamat de 2-metilsulfoniletil; carbamat de 2-(*p*-toluensulfonil)etil; carbamat de [2-(1,3-ditianil)metil]; carbamat de 4-metiltiofenil-2,4-dimetiltiofenil; carbamat de 2-fosfonioetil; carbamat de 2-trifenilfosfonioizopropil; carbamat de 1,1-dimetil-2-cianoetil; carbamat de *m*-cloro-*p*-aciloxibenzil; carbamat de *p*-(dihidroxiborit)benzil; carbamat de 5-benzizoxazolilmetil; carbamat de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetil; carbamat de *m*-nitrofenil; carbamat de 3,5-dimetoxibenzil; carbamat de *o*-nitrobenzil; carbamat de 3,4-dimetoxi-6-nitrobenzil; carbamat de fenil(*o*-nitrofenil)metil; derivatul de fenotiazinil-(10)-carbonil; derivatul de *N'*-*p*-toluensulfonilamino-carbonil; *t*-amilcarbamatul al derivatului de *N'*-fenilaminotiocarbolil; *S*-benziltiocarbat; *p*-cianobenzilcarbat; ciclobutilcarbat; ciclohexilcarbat; ciclopentilcarbat; ciclopropilmetilcarbat; *p*-deciloxibenzilcarbat; diizopropilmetilcarbat; 2,2-dimetoxi-carbonilvinil carbat; *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)benzilcarbat; 1,1-dimetil-3-(*N,N*-dimetilcarboxamido) propilcarbat; 1,1-dimetilpropinil-carbat; di(2-piridil)metilcarbat; 2-furanilmetilcarbat; 2-iodoetil-carbat; izobornilcarbat; izobutilcarbat; izonicotinilcarbat; *p*-(*p'*-metoxifenilazo)benzilcarbat; 1-metilciclobutilcarbat; 1-metil-ciclohexilcarbat; 1 -metil- 1-1-ciclopropilmetilcarbat; 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilcarbat; 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etilcarbat și 1-metil-1-feniletilcarbat. T. Greene și P. Wuts (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., John Wiley & Sons, Inc. (1991)) descriu prepararea și îndepărtarea unor astfel de grupări carbamat protectoare.

Grupări protectoare silil corespunzătoare includ, dar nu se limitează, la trimetilsilil, trietilsilil, *tri*-izopropilsilil, *terț*-butildimetilsilil, dimetilfenilsilil, 1,2-*bis*(dimetilsilil)benzen, 1,2-*bis*(dimetilsilil)etan și difenilmetilsilil. Sililarea grupărilor funcționale aminice, pentru a da mono sau *bis*-disililamină, poate conduce la derivați de aminoalcool, aminoacid, esteri de aminoacid și amide ale unui aminoacid. În cazul aminoacizilor, esterilor aminoacizilor și amidelor aminoacizilor, reducerea grupării funcționale carbonil conduce la mono sau *bis*-silil aminoalcoolul dorit. Sililarea aminoalcoolului poate conduce la un derivat de *N,N,O*-trisilil. Îndepărtarea funcțiunii silice din gruparea silil eterică este realizată prin tratare cu, de exemplu, un hidroxid metalic sau un reactant de fluorură de amoniu, fie ca etapă separată, fie *in situ*, în timpul preparării reactantului aminoaldehidic. Agenți de sililare indicați sunt, de

RO 120135 B1

1 exemplu, clorura de trimetilsilil, clorura de *tert*-butil-dimetilsilil, clorura de fenildimetilsilil, clo-
3 rura de difenilmethylsilil sau produsele lor de combinare cu imidazol sau DMF. Metode de
sililare a aminelor și de îndepărtare a grupărilor protectoare sililice sunt bine cunoscute speci-
5 alizaștilor în domeniu. Metode de preparare a acestor derivați aminici din aminoacizii
corespunzători, amidele aminoacizilor sau esterilor aminoacizilor sunt, de asemenea, bine
7 cunoscute specialiștilor în domeniul chimiei organice, inclusiv, în domeniul chimiei amino-
acizilor/esterilor aminoacizilor sau a aminoalcoolilor.

De preferință, P¹ este selectat dintre aralchil, aralchil substituit, alchilcarbonil, aralchil-
9 carbonil, arilcarbonil, alcocarbonil și aralcoxicarbonil, P² este selectat dintre aralchil și
aralchil substituit și R¹ este selectat dintre aralchil și aralchil substituit. Alternativ, când P¹
11 este alcocarbonil sau aralcoxicarbonil, P² poate fi hidrogen. Preferabil, în mai mare măsură,
P¹ este *t*-butoxicarbonil, fenilmetoxycarbonil sau benzil, P² este hidrogen sau benzil și R¹ este
13 benzil.

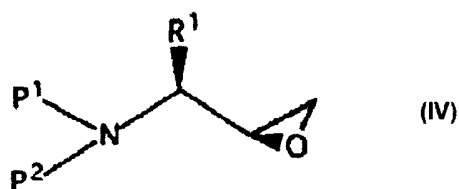
Sunt, de asemenea, descriși aici amino epoxizi chirali protejați, cu formula:

15

17

19

21



23

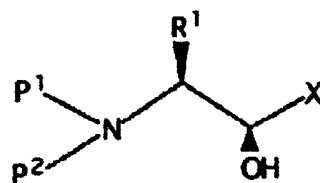
amino *alfa*-hidroxicianuri chirale protejate, nitrometilen și acizi cu formula:

25

27

29

31



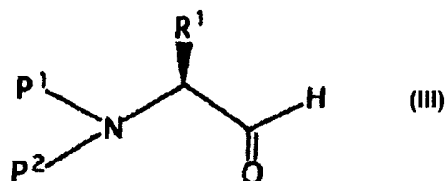
33

în care X este -CN, -CH₂NO₂ sau -COOH, intermediari *alfa*-aminoaldehidici cu formula:

35

37

39



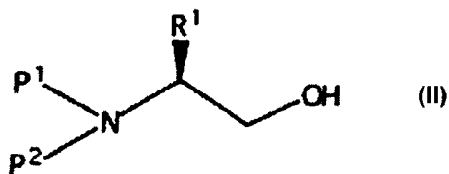
41

și *alfa*-aminoalcooli chirali protejați, cu formula:

43

45

47



în care P¹, P² și R¹ sunt definiți mai sus.

RO 120135 B1

Termenul "aminoepoxid", singur sau în combinație, așa cum este utilizat aici, 1
înseamnă un alchilepoxid amino-substituit, în care gruparea aminică poate fi o grupare 3
amino primară {substituită cu o grupare suplimentară} sau secundară {substituită cu două
grupări suplimentare}, conținând substituenți selectați dintre hidrogen și radicali alchil, aril, 5
aralchil, alchenil, alcoxycarbonil, aralcoxycarbonil, cicloalchenil, silil, cicloalchilalchenil și cei
similari, iar epoxidul poate fi în poziție *alfa* față de amină. Termenul "aminoaldehidă", singur 7
sau în combinație, înseamnă o alchil aldehidă amino-substituită, în care gruparea aminică
poate fi o grupare amino primară sau secundară, conținând substituenți selectați dintre 9
hidrogen și radicali alchil, aril, aralchil, alchenil, aralcoxycarbonil, alcoxycarbonil, cicloalchenil,
silil, cicloalchilalchenil și cei similari, iar aldehida poate fi în poziție *alfa* față de amină. 11
Termenul "alchil", singur sau în combinație, înseamnă un radical alchil liniar sau ramificat,
conținând de la 1 până la aproximativ 10, de preferință, de la 1 până la aproximativ 8 atomi 13
de carbon. Exemple de astfel de radicali includ metil, etil, *n*-propil, izopropil, *n*-butil, izobutil,
sec-butil, *terț*-butil, pentil, izoamil, hexil, octil și alții asemenea. Termenul "alchenil", singur 15
sau în combinație, înseamnă un radical hidrocarbonat liniar sau ramificat, cu una sau mai
multe duble legături și conținând de la 2 până la aproximativ 18 atomi de carbon, preferabil, 17
de la 2 până la aproximativ 8 atomi de carbon. Exemple de radicali alchenil includ etenil,
propenil, alil, 1,4-butadienil și alții asemenea. Termenul "alcoxi", singur sau în combinație, 19
înseamnă un radical alchileter, în care termenul alchil este definit ca mai sus. Exemple de
radicali alchileter corespunzători includ metoxi, etoxi, *n*-propoxi, izopropoxi, *n*-butoxi, izo- 21
butoxi, *sec*-butoxi, *terț*-butoxi și alții asemenea. Termenul "cicloalchenil", singur sau în com-
binație, înseamnă un radical alchil, care conține de la aproximativ 3 până la aproximativ 8 23
atomi de carbon, și este ciclic, și care conține cel puțin o dublă legătură în ciclul care are
caracter nearomatic. Termenul "alchinil", singur sau în combinație, înseamnă un radical 25
hidrocarbonat liniar, având una sau mai multe triple legături și conținând de la 2 până la
aproximativ 10 atomi de carbon. Exemple de radicali alchinil includ etinilul, propinilul, 27
(propargilul), butinilul și alții asemenea. Termenul "cicloalchenilalchil" înseamnă un radical
cicloalchenil, așa cum a fost definit mai sus, care este legat de un radical alchil, partea ciclică 29
conținând de la 3 până la aproximativ 8, de preferință, de la 3 până la aproximativ 6 atomi
de carbon. Exemple de astfel de radicali cicloalchenil includ ciclopropenilul, ciclobutenilul, 31
ciclopentenilul, ciclohexenilul, dihidrofenilul și alții asemenea. Termenul "cicloalchi", singur
sau în combinație, înseamnă un radical alchil, care conține de la aproximativ 3 până la 33
aproximativ 8 atomi de carbon, și este ciclic. Termenul "cicloalchilalchil" înseamnă un radical
alchil, așa cum a fost definit mai sus, care este substituit cu un radical cicloalchil, conținând 35
de la aproximativ 3 până la aproximativ 8, de preferință, de la aproximativ 3 până la
aproximativ 6 atomi de carbon. Exemple de astfel de radicali cicloalchil includ ciclopropilul, 37
ciclobutilul, ciclopentilul, ciclohexilul și alții asemenea. Termenul "aril", singur sau în combina-
ție, înseamnă un sistem carbociclic aromatic, conținând unul, două sau trei cicluri legate între 39
ele, putând fi izolate sau condensate. Exemple de "aril" includ radicalul fenil sau naftil, fiecare
având opțional, unul sau mai mulți substituenți selectați dintre alchil, alcoxi, halogen, hidroxi, 41
amino, nitro și alții asemenea, precum și *p*-tolil, 4-metoxifenil, 4-(*terț*-butoxi)fenil, 4-fluorofenil,
4-clorofenil, 4-hidroxifenil, 1-naftil, 2-naftil și alții asemenea. Termenul "aralchil", singur sau 43
în combinație, înseamnă un radical alchil, așa cum a fost definit mai sus, în care un atom de
hidrogen este înlocuit cu un radical aril, așa cum a fost definit mai sus, cum ar fi benzilul, 2- 45
feniletilul și alții asemenea. Exemple de radicali aralchil substituiți includ bromura de 3,5-di-
metoxibenzil, bromura de 3,4-dimetoxibenzil, bromura de 2,4-dimetoxibenzil, bromura de 47
3,4,5-trimetoxibenzil, iodura de 4-nitrobenzil, bromura de 2,6-diclorbenzil, 1,4-*bis*(clorometil)
benzenul, 1,2-*bis*(bromometil)benzenul, 1,3-*bis*(clorometil) benzenul, clorura de 4-cloro-

RO 120135 B1

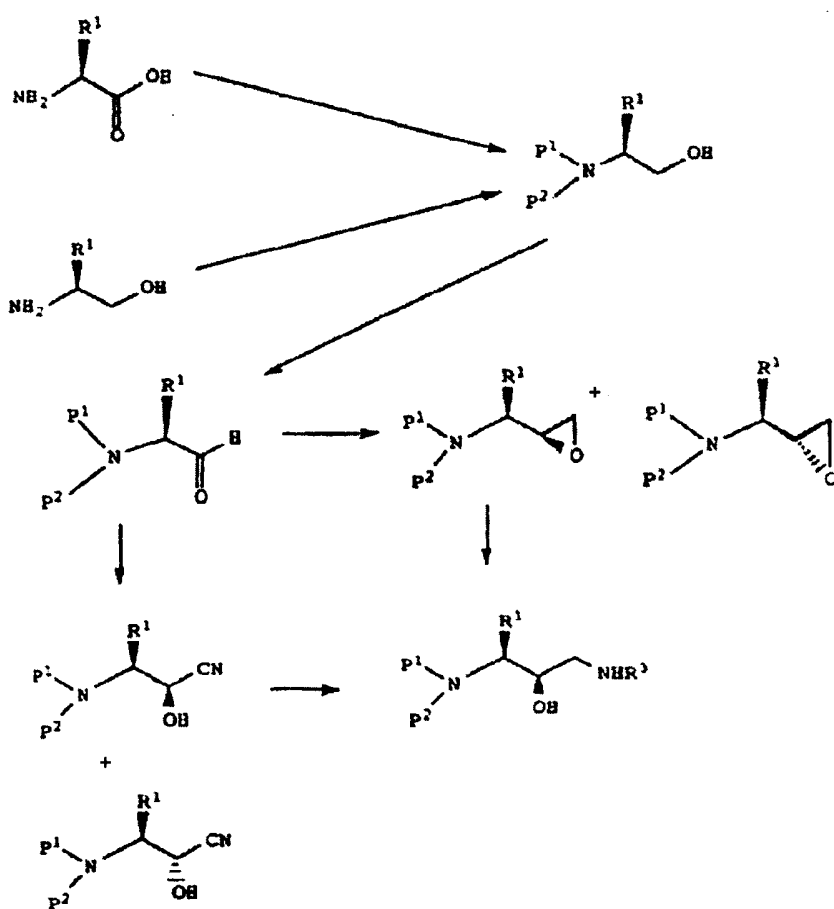
1 benzil, clorura de 3-clorobenzil, 1,2-*bis* (clorometil)benzenul, clorura de 6-cloropiperonil,
clorura de 2-clorobenzil, clorura de 4-clor-2-nitrobenzil, clorura de 2-clor-6-fluorobenzil, 1,2-
3 *bis*(clorometil)-4,5-dimetilbenzenul, 3,6-*bis*(clorometil)durenul, 9,10-*bis* (cloro-
metil)antracenu, 2,5-*bis*(clorometil)*p*-xilenul, 2,5-*bis*(-)-1,4-dimetoxibenzenul, 2,4-*bis*
5 (clorometil)anisolu, 4,6-(diclorometil)-*m*-xilenul, 2,4-*bis*(clorometil)mesitilenul, 4-(bromo-
metil)-3,5-diclorbenzofenona, clorhidratul *n*-(*alfa*-cloro-*o*-tolil)-benzilaminei, clorura de 3-
7 (clorometil)benzoil, 2-clor-4-clorometiltoluenul, bromura de 3,4-diclorobenzil, 6-clor-8-cloro-
metil-benzo-1,3-dioxanu, bromura de 4-(2,6-diclorobenzilsulfonil)benzil, 5-(4-clorometilfenil)-
9 3-(4-clorfenil)-1,2,4-oxadiazolu, 5-(3-clorometilfenil)-3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazolu, clorura
de 4-(clorometil)benzoil, di(clorometil)toluenul, clorura de 4-clor-3-nitrobenzil, 1-(dimetil-
11 clorosilil)-2-(*p,m*-clorometilfenil)etanul, 1-(dimetil-clorosilil)-2-(*p,m*-clorometilfenil) etanul,
clorura de 3-clor-4-metoxi-benzil, 2,6-*bis*(clorometil)-4-metilfenolu, acetatul de 2,6-*bis* (cloro-
13 metil)-*p*-tolil, bromura de 4-bromobenzil, bromura de *p*-bromobenzoil, *alfa*, *alfa'*-dibromo-*m*-
xilenul, bromura de 3-bromobenzil, bromura de 2-bromobenzil, 1,8-*bis* (bromometil)naftalina,
15 dibromura de *p*-xililen, 2,2'-*bis*(bromometil)-1,1'-difenilul, *alfa*, *alfa'*-dibromo-2,5-dimetoxi-*p*-
xilenul, clorura de benzil, bromura de benzil, 4,5-*bis*(bromometil)fenantrenul, bromura de 3-
17 (bromometil)-benzil-trifenilfosfoniu, bromura de 4-(bromometil)benziltrifenilfosfoniu, bromura
de 2-(bromometil)benziltrifenilfosfoniu, 1-(2-brometil)-2-(brometil)-4-nitrobenzenul, bromura
19 de 2-bromo-5-fluorobenzil, 2,6-*bis*(bromometil)fluorobenzenu, bromura de *o*-bromo-
metilbenzoil, bromura de *p*-bromometilbenzoil, 1-bromo-2-(bromometil)naftalina, bromura de
21 2-bromo-5-metoxibenzil, clorura de 2,4-diclorobenzil, clorura de 3,4-diclorobenzil, clorura de
2,6-diclorobenzil, clorura de 2,3-diclorobenzil, clorura de 2,5-diclorobenzil, metildiclorosilil
23 (clorometilfenil)etanul, metildiclorosilil(clorometilfenil)-etanul, metildiclorosilil (clorometilfenil)
etanul, clorura de 3,5-diclorobenzil, bromura de 3,5-dibromo-2-hidroxibenzil, bromura de 3,5-
25 dibromobenzil, *p*-(clorometil)feniltriclorosilanul, 1-triclorosilil-2-(*p,m*-clorometilfenil) etanul, 1-
triclorosilil-2-(*p,m*-clorometilfenil)etanul, 1,2,4,5-tetrakis (bromometil) benzenul. Termenul
27 "ariltioalchil" înseamnă o grupare aril legată la o grupare alchil printr-un atom de sulf tioeteric,
de exemplu, Ar-S-CH₂. Termenul "aralcoxicarbonil" înseamnă o grupare aralcoxil legată de
29 un carbonil. Carbobenzoxi este un exemplu de aralcoxicarbonil. Termenul "sistem de inel
heterociclic" înseamnă un heterociclu saturat sau parțial nesaturat, monociclic, biciclic sau
31 triciclic, care conține unul sau mai mulți heteroatomi ca atomi în ciclu, selectați dintre azot,
oxigen, siliciu și sulf, care este opțional substituit, la unul sau mai mulți atomi de carbon cu
33 halogen, alchil, alcoxi, oxo și altele asemenea și/sau la un atom de azot secundar (adică, -
NH-) prin alchil, aralcoxicarbonil, alcanoil, fenil sau fenilalchil sau la un atom de azot terțiar
35 (adică = N-) prin oxido și care este legat printr-un atom de carbon. Partea heteroarilică a unei
grupări carbonil heteroarilică, heteroariloxicarbonilică sau heteroaralcoxilică sau similare
37 este un heterociclu aromatic, monociclic, biciclic sau triciclic, care conține heteroatomii, și
este substituit opțional, așa cum s-a definit mai sus, luând în considerare definiția arilului.
39 Exemple de astfel de grupări heterociclice sunt pirolidinul, piperidinul, piperazinul,
morfolinul, tiamorfol inilul, pirolilul, ftalimida, succinimida, maleimida și altele asemenea.
41 Sunt incluse, de asemenea, heterociclurile conținând doi atomi de siliciu legați simultan de
azot și însoții de atomi de carbon. Termenul "alchilamino", singur sau în combinație,
43 înseamnă o grupare alchilică aminosubstituită, în care gruparea aminică poate fi o grupare
amino primară sau secundară, conținând substituenți selectați dintre hidrogen și radicali
45 alchil, aril, aralchil, cicloalchil, cicloalchilalchil și alții asemenea. Termenul "halogen"
înseamnă fluor, clor, brom sau iod. Termenul dihaloalchil înseamnă doi atomi de halogen,
47 identici sau diferiți, substituiți la același atom de carbon. Termenul de "agent de oxidare"
include un singur agent sau un amestec de reactivi oxidanți. Exemple de amestecuri de

RO 120135 B1

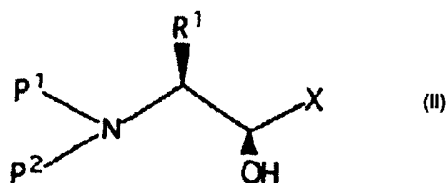
reactanți oxidanți includ trioxid de sulf-piridină/dimetilsulfoxid, clorura de oxalil/dimetilsulfoxid, anhidrida acetică/dimetilsulfoxid, clorura de trifluoroacetil/dimetilsulfoxid, bromura de toluensulfonil/dimetilsulfoxid, pentaclorura de fosfor/dimetil-sulfoxid și cloroformiatul de izobutil/dimetilsulfoxid.

O schemă generală pentru prepararea aminoepoxizilor, utilizați ca intermediari în sinteza inhibitorilor de HIV-protează, este arătată în schema I de mai jos.

Schema I



Metoda economică și sigură, pe scară largă, de preparare a inhibitorilor de protează, din această invenție, poate să utilizeze alternativ aminoacizi sau aminoalcooli, pentru a forma *alpha*-aminoalcooli N,N-protejați cu formula:



în care P¹, P² și R¹ sunt descriși mai sus.

RO 120135 B1

1 În cazul în care compușii cu formula II sunt obținuți din aminoacizi sau aminoalcooli,
astfel de compuși au gruparea amino protejată cu grupări P¹ și P², identificate mai sus.
3 Atomul de azot poate fi alchilat, de exemplu, prin adăugarea unor agenți de alchilare corespun-
zători într-un solvent corespunzător, în prezența unei baze.

5 Bazele folosite în alchilare includ hidroxidul de sodiu, bicarbonatul de sodiu, hidroxidi-
dul de potasiu, hidroxidul de litiu, carbonatul de potasiu, carbonatul de sodiu, hidroxidul de
7 cesiu, hidroxidul de magneziu, hidroxidul de calciu sau oxidul de calciu, amine terțiare
bazice, cum ar fi trietilamina, diizopropiletilamina, N-metilpiperidina, piridina, dimetilamino-
9 piridina și azabicyclononanul. Reacțiile pot fi omogene sau heterogene. Solvenții corespun-
zători sunt apa și solvenții protici sau solvenții miscibili cu apa, cum ar fi metanolul, etanolul,
11 alcoolul izopropilic, tetrahidrofuranul și alții asemenea, cu sau fără adăugare de apă.
Solvenții dipolari aprotici pot fi, de asemenea, folosiți, cu sau fără adăugare de solvenți
13 protici, inclusiv, apa. Exemple de solvenți dipolari aprotici includ acetonitrilul, dimetil-
formamida, dimetil acetamida, acetamida, tetrametil ureea și analogii ei ciclici, dimetil-
15 sulfoxidul, N-metilpirolidona, sulfolanul, nitrometanul și alții asemenea. Temperatura de
reacție poate varia între aproximativ -20 și 100°C, cu temperatura preferată, de aproximativ
17 25...85°C. Reacția poate avea loc în atmosferă inertă, cum ar fi de azot sau argon sau aer
normal uscat, la presiune atmosferică sau în vase închise, la presiune pozitivă. Agenții de
19 alchilare preferați, în cea mai mare măsură, sunt bromura de benzil sau clorura de benzil sau
halogenurile de aralchil monosubstituie sau halogenurile de aralchil polisubstituie, cum ar
21 fi clorura de 2,6-diclorobenzil. Esterii sulfatați sau sulfonați sunt, de asemenea, reactanți
adecvați pentru obținerea analogilor corespunzători de benzil, iar aceștia pot fi obținuți din
23 alcoolii benzilici corespunzători sau formați *in situ*, prin metode bine cunoscute specialiștilor.
Tritilul, benzhidrilul, tritilul substituit și grupările benzhidril substituie, independent, sunt, de
25 asemenea, grupări eficiente pentru protejarea aminei [P¹, P²], așa cum sunt grupările alil și
alil substituit. Derivații halogenați ai acestora pot fi, de asemenea, preparați din alcoolii co-
27 respunzători, prin metode bine cunoscute specialiștilor în domeniu, cum ar fi tratarea cu clo-
rură sau bromură de tionil sau cu tri sau pentaclorură de fosfor, brom sau iod sau trihalo-
29 genurile de fosforil corespunzătoare. Exemple de grupări care pot fi substituie la ciclul arilic,
includ grupările alchil, alcoxi, hidroxi, nitro, halo și alchilen, amino, mono și dialchilamino și
31 acilamino, acil și grupări solubile în apă, cum ar fi sărurile de fosfoniu și sărurile de amoniu.
Ciclul arilic poate fi derivat din, spre exemplu, benzen, naftalină, indan, antracen, 9-(9-fenil-
33 fluorenil, duren, fenantren și altele asemenea. În plus, halogenurile de 1,2-*bis*(alchilen substi-
tuit)aril sau esterii sulfonați pot fi folosiți pentru a forma un derivat heterociclic arilic sau
35 nearomatic care conține azot [cu P¹ și P²] sau *bis*-heterocicluri. Radicalii cicloalchilenalchil
sau cicloalchilen, conținând 6...10 atomi de carbon și radicalii alchilen, constituie clase
37 acceptate de substituenți la azot, preparate cum s-a arătat mai sus, includ, de exemplu,
ciclohexilenmetilenul.

39 Compușii cu formula II pot fi, de asemenea, preparați prin alchilare reductivă la, de
exemplu, compuși și intermediari formați prin reacția unei aldehide cu amina și un agent
41 reducător, reducerea bazei Schiff, carbinolaminei sau enaminei, sau reducerea unui derivat
de amină acilată. Agenții reducători includ metale [platină, paladiu, hidroxid de paladiu,
43 paladiu pe cărbune, oxid de platină, rodii și similare] cu hidrogen gazos sau molecule care
transferă hidrogen, cum ar fi ciclohexena sau ciclohexadiena sau hidruri, cum ar fi hidrura
45 de litiu și aluminiu, borohidrura de sodiu, borohidrura de litiu, cianoborohidrura de sodiu,
hidrura de diizobutilaluminu sau hidrura de *tri-terț*-butoxialuminu și litiu.

47 S-au folosit, ca agenți de alchilare ai azotului, aditivi, cum sunt bromura de sodiu sau
de potasiu, sau iodura de potasiu, pot cataliza sau accelera alchilarea aminei, în special, cu
49 clorura de benzil.

RO 120135 B1

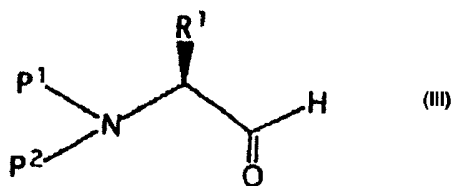
O altă metodă de alchilare a unui azot aminic este cataliza în transfer de fază, în care amina care trebuie protejată și agentul de alchilare, reacționează cu baza într-un amestec de solvenți, în prezența unui reactant, catalizator sau promotor de transfer de fază. Amestecul poate consta, de exemplu, din toluen, benzen, diclorură de etilen, ciclohexan, clorură de metilen sau altele similare, cu apă sau o soluție apoasă a unui solvent organic miscibil cu apa, cum este THF. Exemple de catalizatori sau reactanți de transfer de fază includ clorura sau iodura sau bromura de tetrabutilamoniu, hidroxidul de tetrabutilamoniu, clorura de *tributilocetilamoniu*, hidroxidul de dodeciltrihexilamoniu, clorura de metiltrihexilamoniu și altele asemenea.

O metodă preferată de formare a aminelor substituie implică adăugarea apoasă a aproximativ 3 moli de halogenură organică, la un aminoacid, sau aproximativ 2 moli, la un aminoalcool. Într-o metodă preferată, în mai mare măsură, de formare a aminoalcoolului protejat, se folosesc aproximativ 2 moli de halogenură de benzil, într-o soluție apoasă bazică. Într-o metodă preferată în și mai mare măsură, alchilarea are loc la temperaturi între 50 și 80°C, cu carbonat de potasiu în apă, etanol/apă sau etanol/apă denaturat. Într-o metodă de formare a unui ester de aminoacid protejat, preferată în mai mare măsură, se adaugă aproximativ 3 moli de halogenură de alchil la soluția care conține aminoacidul.

Esterul de aminoacid protejat este redus suplimentar la aminoalcoolul protejat, într-un solvent organic. Agenții de reducere preferați includ hidrura de litiu și aluminiu, borohidrura de litiu, borohidrura de sodiu, boranul, hidrura de *tri-terț*-butoxialuminiu litiu, complexul boran · THF. Preferabil, în mai mare măsură, agentul reducător este hidrura de diizobutilaluminiu (DiBAL-H), în toluen. Aceste condiții de reducere constituie o alternativă la reacția cu hidrura de litiu și aluminiu.

Este posibilă purificarea prin cromatografie. În metoda de purificare preferată, *alfa*-aminoalcoolul poate fi purificat printr-o stingere a reacției cu acid, cum ar fi cu acid clorhidric, iar sarea rezultată poate fi filtrată sub formă solidă și aminoalcoolul poate fi pus în libertate ca atare, prin extracție acid/bază.

Alfa-aminoalcoolul protejat este oxidat pentru a forma o aminoaldehidă chirală cu formula:



Reactanții oxidanți acceptabili includ, de exemplu, complexul trioxid de sulf-piridină și DMSO, clorură de oxalil și DMSO, clorură sau anhidridă de acetyl și DMSO, clorură sau anhidridă de trifluoroacetyl și DMSO, clorură de metansulfonil și DMSO sau tetrahidrotiafen-S-oxid, bromură de toluensulfonil și DMSO, anhidridă de trifluorometansulfonil (anhidridă triflic) și DMSO, pentaclorură de fosfor și DMSO, clorură de dimetilfosforil și DMSO și izobutilcloroformiat și DMSO. Condițiile de oxidare raportate de Reetz și colab., *Angew Chem.*, 99, p. 1186, 1987, *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, 26, p. 1141, 1987, au utilizat clorură de oxalil și DMSO, la -78°C.

RO 120135 B1

1 Metoda de oxidare preferată, descrisă în această invenție, folosește complexul trioxid
3 de sulf-piridină, trietilamină și DMSO, la temperatura camerei. Acest sistem conduce la
randamente excelente în aminoaldehida chirală protejată dorită, utilizabilă fără necesitatea
5 unei purificări, adică necesitatea de a purifica kilograme de intermediari prin cromatografie
este eliminată și operațiile la scară largă sunt mai puțin hazardante. Reacția la temperatura
7 camerei elimină, de asemenea, necesitatea folosirii unui reactor la temperaturi scăzute, ceea
ce face procedeul mai potrivit pentru producție comercială.

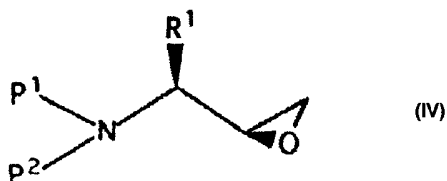
9 Reacția poate avea loc în condiții de atmosferă inertă, cum ar fi azot sau argon sau
aer normal, uscat, la presiune atmosferică sau în vas de reacție închis, la presiune pozitivă.
De preferat, este în atmosferă de azot. Ca alternative de baze aminice, sunt incluse, de
11 exemplu, tributilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, azabicliclononanul, diizopropiletil-
amina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N,N-dimetilaminopindina sau amestecuri ale acestor
13 baze. Trietilamina este o bază preferată. Alternativele la DMSO pur ca solvent includ
amestecuri ale DMSO cu solvenți neprotici sau halogenați, cum ar fi tetrahidrofuranul,
15 acetatul de etil, toluenul, xilenul, diclorometanul, diclorura de etilen și altele asemenea. Co-
solvenții aprotici dipolari includ acetonitrilul, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetamida,
17 tetrametil ureea și analogii ciclici ai acesteia, N-metilpirolidona, sulfolanul și alții asemenea.
În locul N,N-dibenzilfenilalaninolului, ca precursor de aldehydă, pot fi folosiți mai bine derivații
19 de fenilalaninol discutați mai sus, pentru a obține aldehidele corespunzătoare N-
monosubstituite [cu P¹ sau P² = H] sau N,N-disubstituite.

21 În plus, pentru a obține un compus cu formula III, poate avea loc reducerea cu hidrură
a unui derivat amidic sau esteric al fenilalaninei corespunzătoare protejată la azot, cu alchil,
23 benzil sau cicloalchenil, al fenilalaninei substituite sau al unui analog cicloalchilic al unui
derivat de fenilalanină. Transferul de hidrură este o metodă suplimentară de sinteză a aldehi-
25 dei, în condițiile în care este permisă condensarea aldehydică, conform oxidării Oppenauer.

27 Aldehidele din acest procedeu pot fi, de asemenea, preparate prin metode de redu-
cere a fenilalaninei protejate și a analogilor de fenilalanină sau a derivaților amidici sau este-
29 rici ai acestora, de exemplu, cu amalgam de sodiu cu HCl, în etanol sau litiu sau sodiu sau
potasiu sau calciu, în amoniac. Temperatura de reacție poate fi de la aproximativ -20 la
aproximativ 45°C și, de preferință, de la aproximativ 5 la aproximativ 25°C. Două metode
31 suplimentare de obținere a aldehidelor protejate la azot includ oxidarea alcoolului corespun-
zător cu un agent oxidant, în prezența unei cantități catalitice de radical liber 2,2,6,6-
33 tetrametil-1-piridiloxi. Într-o a doua metodă, oxidarea alcoolului la aldehydă are loc în pre-
zența unei cantități catalitice de perrutenat de tetrapropilamoniu, în prezență de N-
35 metilmorfolin-N-oxid.

37 Alternativ, un derivat cu acid clorhidric al unei fenilalanine protejate sau un derivat de
fenilalanină, așa cum a fost descris mai sus, poate fi redus cu hidrogen și un catalizator, cum
ar fi Pd pe carbonat de bariu sau sulfat de bariu, cu sau fără un agent suplimentar de otrăvire
39 a catalizatorului, cum ar fi o sulfură sau un tiol (reducerea Rosenmund).

41 Un aspect important al prezentei invenții este o reacție implicând aditia de cloro-
metililitiu sau brommetililitiu la o *alfa*-aminoaldehidă. Deși aditia de clorometililitiu sau bromo-
43 metililitiu la aldehide este cunoscută, sinteza esențială continuă *in situ* și aditia care o
însoțesc, ale unor astfel de specii la aminoaldehide racemice sau chirale, în condițiile
45 descrise aici, pentru a forma aminoepoxizi cu formula:



RO 120135 B1

este nouă. Adiția de clorometililitiu sau bromometililitiu la o aminoaldehidă chirală, prin acest procedeu, este foarte diastereoselectivă. Clorometililitiu sau bromometililitiu este generat *in situ* prin reacția unui dihalometan cu *n*-butililitiu. Halometanii acceptabili care introduc o grupare metilenică includ cloriodometanul, bromoclorometanul, dibromometanul, diiodometanul, bromofluorometanul și alții asemenea. Esterul sulfonat al produsului de adiție, de exemplu, al acidului bromhidric la formaldehidă este, de asemenea, un agent de introducere a grupării metilenice. Tetrahidrofuranul este solvențul preferat, totuși, pot fi folosiți solvenți alternativi, cum ar fi toluenul, dimetoxietanul (DME), diclorura de etilen (EDC), clorura de metilen (ME) sau *terț*-butilmetileterul (TBME), ca solvenți puri sau în amestec. Se folosesc ca solvenți sau ca parte în amestecul de solvenți, solvenții dipolari aprotici, cum ar fi acetonitrilul, DMF, N-metilpirolidona. Reacția poate avea loc în atmosferă inertă, cum ar fi de azot sau argon. În loc de *n*-butililitiu, se pot folosi alți reactanți organometalici, cum ar fi metililitiu, *terț*-butililitiu, *sec*-butil litiu, fenililitiu, fenilsodiul și alții asemenea. Reactanții organometalici sunt folosiți, în mod obișnuit, ca soluții în solvenți, cum ar fi hexan, toluen și alții asemenea. Litiu metalic a fost, de asemenea, folosit pentru a genera reactantul de halometililitiu. Acesta poate fi adăugat așa cum este obținut sau pretratată, de exemplu, cu un solvent, naftalidă de litiu, ultrasunete, răzuind, șlefuit și/sau îndepărtând hidroxidul de litiu. Generarea halometilenică, în concordanță cu această invenție, poate avea loc la temperaturi între aproximativ -80 la 0°C, dar se preferă între aproximativ -60 și -10°C. Temperaturile de reacție preferate, în cea mai mare măsură, sunt între -40 și -15°C. Reactanții pot fi adăugați pe rând sau în același timp, așa cum se va arăta mai jos. Presiunea de reacție preferată este cea atmosferică. Totuși, este de luat în seamă o presiune pozitivă, în anumite condiții, cum ar fi un mediu cu umiditate mare. O presiune negativă poate fi folosită și poate fi utilă, de exemplu, pentru mutarea reactanților, a amestecurilor de reacție sau a soluțiilor dintr-un vas în altul sau între sistemele de adăugare. Atmosfera reacției este, în mod obișnuit, un gaz inert sau un amestec gazos, cum ar fi de azot, heliu sau argon.

Adiția *n*-butililitiului la dihalometan, cum ar fi la BrCH_2Cl , și la soluția de aldehidă, este o reacție extrem de exotermă. În cazul unui sistem de adiție discontinuu sau în etape, așa cum a fost descris în stadiul tehnicii, viteza de adăugare a *n*-BuLi depinde, de exemplu, de abilitatea sistemului de răcire de a menține o temperatură constantă și de a evita centrele fierbinți. Ca rezultat, se practică adăugarea în etape, de exemplu, a *n*-butililitiului la alți reactanți, iar procedeul necesită adăugări frecvente, lente, ale acestui reactant, în cantități relativ mici. Pentru preparări de mai multe kilograme, timpul total de adăugare poate depăși 24 h. Folosirea litiului metalic necesită prepararea și manevrarea unui solid. Adăugarea unui metal solid, la un reactant halogenat, poate necesita deschideri și închideri frecvente ale vaselor de reacție, generare de căldură și de centre fierbinți în vasele de reacție sau în soluțiile de reacție și la suprafața metalului, cauzând astfel diferențe de ritm între șarje și/sau etapele individuale de adăugare. Aceste variabile și dificultăți se pot aplica sau pot să apară în timpul sau între preparări (șarje) sau în cadrul aceleiași preparări sau șarje. Este, de asemenea, practic imposibil, să se furnizeze exact numărul corespunzător de echivalenți chimici de metal pur, care să reacționeze complet și exact cu un reactant haloalchilic sau dihaloalchilic. Ca o regulă, acești factori pot face sistemul cu reactant metalic neconvenabil, scump și periculos din punct de vedere al siguranței, în special, într-un sistem la scară mare. Noul procedeu de sinteză continuă *in situ* al prezentei invenții conduce la epoxidul (IV) cu un randament îmbunătățit sau cel puțin comparabil, în condiții de siguranță și simplitate operațională. Procedeul permite, de asemenea, folosirea mai eficientă și deci redusă a acestor reactanți scumpi.

RO 120135 B1

1 Un exemplu de instalație pentru aplicarea procedurii de sinteză continuu *in situ* al
prezentei invenții implică un reactor A, care poate fi agitat, cu sau fără atmosferă controlată
3 și/sau menținut la temperatura camerei, răcit sau încălzit, după dorință. Din reactorul A, un
reactant sau reactanți cu sau fără solvent (de preferință, aldehida III cu o mică cantitate de
5 reactant dihalometanic) pot fi pompați (mecanic, prin diferență de presiune de gaz, sau
gravitație) sau sifonați într-o zonă de amestecare care conține un amestecător B sau cu-
7 prinde un amestecător B și un amestecător B' care este substanțial asemănător cu ameste-
cătorul B și este legat ca și amestecătorul B la reactorul A. Amestecătorul B și amestecătorul
9 B' pot fi legate sau conectate în serie sau în paralel. Amestecătorul B și/sau B' poate fi
menținut la temperatură scăzută, ridicată sau la temperatura camerei, are o atmosferă
11 controlată, poate dispune de posibilități de creștere a amestecării prin mijloace mecanice,
cum ar fi amestecătoarele paletă sau cu brațe, cum sunt cele folosite în vasele Morton, pot
13 fi pregătite pentru amestecare mecanică statică prin sistemele de introducere a reactantului,
pregătite pentru amestecare mecanică sau sisteme de agitare sau o combinație de metode,
15 după cum se dorește. Amestecătoarele pot fi, de asemenea, echipate cu o metodă sau un
dispozitiv precum cele descrise mai sus pentru reactorul A, care permite adăugarea unui nou
17 reactant sau reactanți și/sau o cantitate suplimentară de reactanți sau amestecuri de
reactanți folosiți anterior sau în etapa curentă, direct în amestecătoare. Ceea ce se scoate
19 din amestecătorul B și/sau amestecătorul B' se transferă prin oricare din mijloacele descrise
mai sus, în reactorul B. Reactorul B, ca și reactorul A, poate fi echipat, de exemplu, pentru
21 răcirea sau încălzirea amestecului de reacție și poate fi dotat pentru adăugarea de reactanți
sau solvenți, așa cum se dorește, pentru continuarea sintezei chimice sau pentru
23 desfășurarea unei reacții chimice pentru obținerea intermediarului sau a produsului final dorit.

Există câteva metode de aplicare a procedurii de sinteză continuu *in situ*, pentru
25 prepararea epoxidului (IV). De exemplu, un reactant organometalic se poate adăuga con-
tinuu la un amestec de dihalometan și aldehydă III, un reactant organometalic se poate
27 adăuga continuu și, independent, un dihalometan poate fi adăugat continuu la aldehida III,
un reactant organometalic se poate adăuga continuu și o cantitate suplimentară de dihalo-
29 metan se poate adăuga continuu la un amestec de dihalometan și aldehydă III, un amestec
de reactant organometalic și un dihalometan poate fi adăugat continuu la aldehida III, curenți
31 separați de reactant organometalic, un dihalometan și o aldehydă se pot amesteca continuu,
folosind un amestecător sau un reactant organometalic și un dihalometan și o aldehydă se
33 pot amesteca continuu, folosind două amestecătoare. Așa cum s-a arătat mai sus, de
preferință, aldehida se încarcă cu cel puțin o parte din reactantul dihalometanic și apoi
35 reactantul organometalic se adaugă continuu, în general, cu adăugarea simultană a unei
cantități suplimentare de dihalometan, pentru sinteza continuă *in situ* a reactantului halometil
37 litiu. Poate fi, de asemenea, utilizat în locul unui reactant organometalic preformat, un
amestec dintr-un metal și o halogenură organică. Un astfel de exemplu este folosirea bro-
39 murii de *n*-butil și a litiului metalic. Un procedeu preferat de aplicare a prezentei invenții
implică amestecarea continuă a unui reactant organometalic, de exemplu *n*-butil litiu, cu un
41 amestec preformat de aldehida III și dihalometan. Alte permutări vor fi recunoscute de
specialiștii în domeniu.

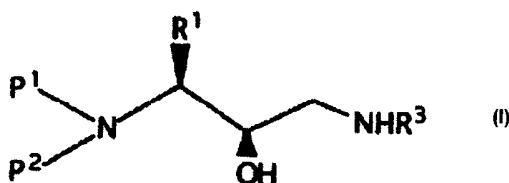
43 Metode alternative ale acestei invenții, de transformare în epoxizi, includ înlocuirea
altor specii de precursori de introducere a grupării metilenice cu sarcină, urmate de tratarea
45 acestora cu o bază, pentru a forma anionul analog. Exemple de astfel de specii includ
tosilatul sau triflatul de trimetilsulfoxoniu, halogenura de tetrametilamoniu, halogenura de
47 metildifenilsulfoxoniu, în care halogenul este clor, brom sau iod.

RO 120135 B1

Transformarea aldehydelor cu formula III, în derivații epoxidici ai acestora, a fost, de asemenea, efectuată în mai multe etape. De exemplu, aditia anionului de tioanisol preparat, de exemplu, dintr-un reactant de butil- sau arillitiu, la aminoaldehida protejată, oxidarea alcoolului aminosulfonic protejat, rezultat cu agenți de oxidare bine cunoscuți, cum sunt peroxidul de hidrogen, hipocloritul de *terț*-butil, hipocloritul de calciu sau periodatul de sodiu, pentru a da un sulfoxid. Alchilarea sulfoxidului cu, de exemplu, iodura sau bromura de metil, tosilatul de metil, mesilatul de metil, triflatul de metil, bromura de etil, bromura de izopropil, clorura de benzil sau cele similare, în prezența unei baze organice sau anorganice. Alternativ, alcoolul aminosulfidic protejat poate fi alchilat cu, de exemplu, agenții de alchilare de mai sus, pentru obținerea unei sări de sulfoniu care este convertită ulterior în epoxizii de interes cu *terț*-amină sau baze minerale.

Epoxizii doriți se formează, utilizând condițiile preferate ale invenției, diastereoselectiv, în raport cantitativ de cel puțin 85:15 (S:R) Produsul poate fi purificat prin cromatografie, pentru a da produsul pur diastereoizomeric și enantiomeric, dar mai convenabil, produsul este folosit direct, fără purificare, pentru prepararea inhibitorilor de HIV-protează.

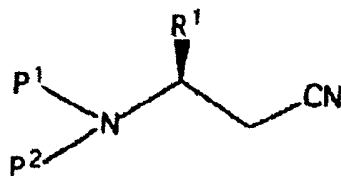
Epoxidul reacționează apoi, într-un sistem corespunzător de solvenți, cu o cantitate egală, sau de preferință, un exces dintr-o amină (R^3NH_2), pentru a forma aminoalcoolul cu formula I:



în care R^3 este definit ca mai sus.

Reacția poate fi condusă într-un interval larg de temperatură, de exemplu, de la aproximativ 10 până la aproximativ 100°C, dar este preferabil, dar nu necesar, condusă la o temperatură la care solventul începe să refluxeze. Sisteme adecvate de solvenți le includ pe cele în care solventul este un alcool, cum ar fi metanol, etanol, izopropanol și alții asemenea, eteri cum ar fi tetrahidrofuranul, dioxanul și alții asemenea, și toluenul, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfoxidul și amestecuri ale acestora. Un solvent preferat este izopropanolul. Exemple de amine corespunzătoare formulei R^3NH_2 includ benzilamina, izobutilamina, *n*-butilamina, izopentilamina, izoamilamina, ciclohexanmetilamina, naftalinmetilamina și altele asemenea. În unele cazuri, poate fi folosită ca solvent însăși amina (R^3NH_2), cum ar fi izobutilamina.

Alternativ, aminoaldehida protejată cu formula III poate reacționa, de asemenea, cu o cianură, cum ar fi cianura de sodiu sau cianura de potasiu, pentru a forma o cianhidrină chirală cu formula:

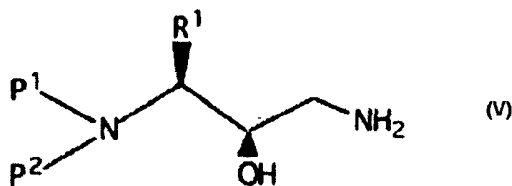


RO 120135 B1

1 De preferință, se folosește un accelerator de reacție, cum ar fi bisulfitul de sodiu, pen-
3 tru a mări viteza reacției de formare a cianhidrinei. Alternativ, trimetilsililnitrilul poate fi folosit
pentru a forma un intermediar trimetilsililoxiciano, care poate fi hidrolizat ușor la cianhidrină.

5 Reacția poate avea loc la temperaturi cuprinse între aproximativ -5 până la 5°C, dar
este de preferință între aproximativ 0 până la 5°C. Cianhidrinele dorite se formează, folosind
7 cianură de sodiu și bisulfid de sodiu, diastereoselectiv, în rapoarte cantitative de cel puțin
aproximativ 88:12 (S:R). Produsul poate fi purificat prin cromatografie, pentru a da produsul
diastereoizomeric și enantiomeric pur.

9 Gruparea ciano poate fi redusă la amina cu formula V:



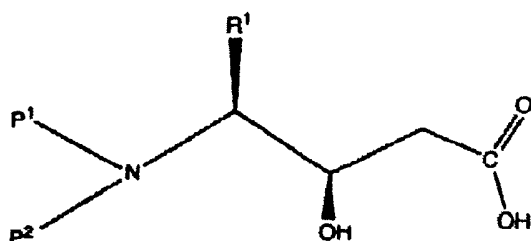
17 Reducerea poate fi realizată, folosind o varietate de reactanți reducători, cum ar fi
19 transferul de hidură, reducerea cu metale și hidrogenarea catalitică, care sunt bine cunos-
cute specialiștilor în domeniu. Exemple de reactanți, hidruri cu sau fără metal(e) grele sau
21 săruri de metale grele, ca reactanți auxiliari includ, de exemplu, hidrura de litiu și aluminiu,
hidrura de litiu și *tri-terț*-butoxialuminiu, hidrura de litiu și trimetoxialuminiu, hidrura de alumi-
23 niu, diboranul (sau boranul), boran/THF, boran/sulfură de dimetil, boran/piridină, borohidru-
de sodiu, borohidru- de litiu, borohidru- de sodiu/săruri de cobalt, borohidru- de
25 sodiu/nichel Raney, borohidru- de sodiu/acid acetic și altele asemenea. Solvenții pentru
reacție includ, pentru cele mai reactive hidruri, THF, dietil eterul, dimetoxi etanul, diglimul,
27 toluenul, heptanul, ciclohexanul, metil *terț*-butil eterul și alții asemenea. Solvenții și ameste-
curile de solvenți pentru reduceri, care folosesc reactanți cum ar fi borohidru- de sodiu, în
29 plus, față de lista de solvenți neprotici de mai sus, pot include etanolul, *n*-butanolul, *terț*-butil
alcooolul, etilenglicolul și alții asemenea. Reducerea cu metale include, de exemplu, sodiu și
31 etanol. Temperaturile de reacție pot varia între temperatura de reflux a solventului și -20°C.
Se preferă, de obicei, o atmosferă inertă, cum ar fi de azot sau argon, în special, când este
33 posibilă producerea/evoluția de gaze sau solvenți inflamabili. Hidrogenarea catalitică
(catalizator metalic plus hidrogen gazos) poate avea loc în aceiași solvenți ca mai sus, cu
35 metale sau săruri metalice, cum ar fi un catalizator de nichel, clorură de paladiu, platină,
rodium, oxid de platină sau paladiu pe cărbune sau alți catalizatori cunoscuți specialiștilor în
37 domeniu. Acești catalizatori pot fi, de asemenea, schimbați cu, de exemplu, liganzi fosfinici,
sulf sau compuși care conțin sulf sau amine, cum ar fi chinolina. Hidrogenările pot avea loc
39 la presiune atmosferică sau la presiuni ridicate până la aproximativ 102 at, la temperaturi
între 0 până la aproximativ 250°C. Cel mai preferat reactant reducător, este boranul
tetrahidrofuran, de preferință, la temperatura camerei, într-o atmosferă de azot și la presiune
41 atmosferică.

43 Amina cu formula V poate apoi să reacționeze cu R³L, în care L este o grupare scin-
dabilă selectată dintre halogen, tosilat și altele asemenea, iar R³ reprezintă alchil, alchenil,
45 alchil, hidroalchil, alcoalchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, heterocicloalchil, heterociclo-
alchilalchil, aralchil și heteroaralchil. Alternativ, gruparea amino primară cu formula V poate
47 fi alchilată reductiv cu o aldehydă, pentru a introduce gruparea R³. De exemplu, când R³ este
o grupare izobutil, tratarea compusului cu formula V cu izobutiraldehydă, în condiții de
aminare reductivă, duce la dorita formulă I. Similar, când R³ este o grupare izoamil, tratarea

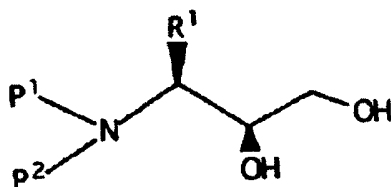
RO 120135 B1

compusului cu formula V cu izovaleraldehidă, în condiții de aminare reductivă, duce la dorita formulă I. Pentru a introduce diferite grupări R^3 , pot fi folosite alte aldehide. Aminarea reductivă poate avea loc folosind o varietate de condiții de reacție bine cunoscute specialiștilor în domeniu. De exemplu, aminarea reductivă a compusului cu formula V cu o aldehydă poate avea loc cu un agent reducător, cum ar fi cianoborohidrua de sodiu sau borohidrua de sodiu, într-un solvent adecvat, cum ar fi metanolul, etanolul, tetrahidrofuranul și alții asemenea. Alternativ, aminarea reductivă poate avea loc folosind hidrogen în prezența unui catalizator, cum ar fi paladiu sau platină pe cărbune, sau diferiți alți catalizatori metalici cunoscuți specialiștilor în domeniu, într-un solvent corespunzător, cum ar fi metanolul, etanolul, tetrahidrofuranul, acetatul de etil, toluenul și alții asemenea.

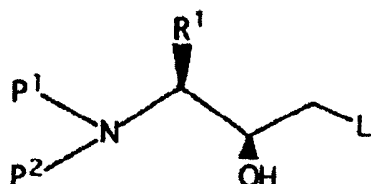
Alternativ, amina cu formula I poate fi preparată prin reducerea aminoacidului protejat cu următoarea formulă:



(disponibil comercial de la Nippon Kayaku, Japonia), la alcoolul corespunzător, cu formula:

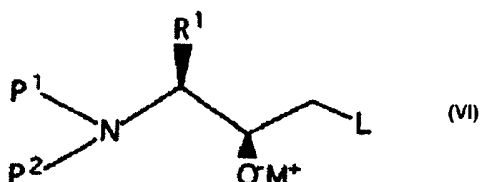


Reducerea poate fi realizată, folosind o varietate de reactanți reducători și de condiții. Un reactant reducător preferat este diboran · tetrahidrofuran. Alcoolul este apoi transformat într-o grupare scindabilă (L^1), prin tosilare, mesilare sau transformare într-o grupare halo, cum ar fi clor sau brom:



RO 120135 B1

1 În final, gruparea scindabilă (L') reacționează cu R^3NH_2 , așa cum s-a descris mai sus,
2 pentru a forma aminoalcoolul cu formula I. Alternativ, tratarea bazică a alcoolului poate duce
3 la formarea aminoepoxidului cu formula IV. Un intermediar prețios, în acest procedeu, este
4 sarea metalică a alcoolului:



15 arătat în fig. VI. Metalul M^+ preferat este litiul, atunci când sarea este formată în condiții
16 anhidre, dar sodiul și potasiul sunt satisfăcătoare. Oricare dintre aceste săruri, ca și sărurile
17 cuaternare de amoniu, sunt satisfăcătoare, atunci când reacția are loc în condiții în care se
18 folosește un solvent protic sau un cosolvent. Termenul de solvent protic include apa. Metalul
19 poate fi, de asemenea, o specie cu sarcină dublă, cum sunt cele derivate de la calciu,
20 magneziu, cupru și altele asemenea. Trebuie menționat faptul că structura VI este, de
21 asemenea, presupusă a fi un intermediar în procedeul continuu al formării reactantului
22 halometil de litiu și reacția cu o aldehydă descrisă mai jos.

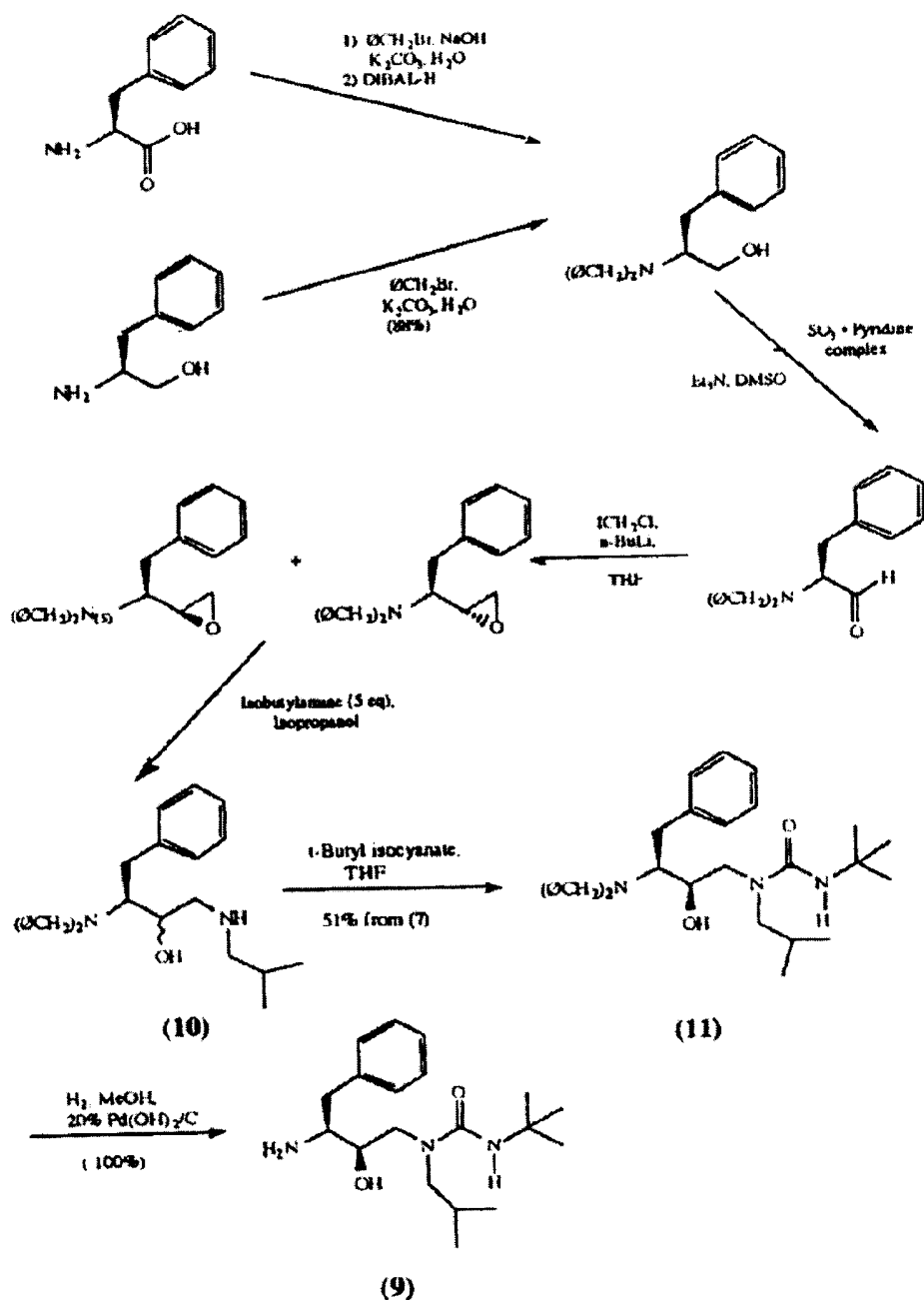
23 Prepararea anterioară a aminoalcoolului cu formula I este aplicabilă amestecurilor
24 de izomeri optici ca și compușilor supuși deja scindării. Dacă un anumit izomer optic este
25 dorit, acesta poate fi selectat prin alegerea materiei prime, de exemplu, L-fenilalanină, D-
26 fenilalanină, L-fenilalaninol, D-fenilalaninol, D-hexahidrofenilalaninol și alții asemenea, sau
27 scindarea poate interveni la un intermediar sau în etapa finală. Auxiliarul chiral, cum ar fi unul
28 sau doi echivalenți de acid camforsulfonic, acid citric, acid camforic, acid 2-metoxifenilacetic
29 și alții asemenea, pot fi folosiți pentru a forma săruri, esteri sau amide ale compușilor acestei
30 invenții. Acești compuși sau derivați ai compușilor pot fi cristalizați sau separați
31 cromatografic, folosind fie o coloană chirală, fie una achirală, așa cum este bine cunoscut
32 specialiștilor în domeniu.

33 Sinteza practică și eficientă descrisă aici a putut fi aplicată la scară mare cu succes,
34 pentru prepararea unor cantități mari de intermediari pentru prepararea inhibitorilor de HIV-
35 protează. Această sinteză oferă mai multe avantaje pentru preparările multikilogram: (1) nu
36 necesită folosirea unor reactanți periculoși, cum ar fi diazometanul, (2) nu este necesară
37 purificarea prin cromatografie, însă poate fi folosită, (3) este rapidă și eficientă, (4) folosește
38 reactanți ieftini și deja disponibili comercial și (5) produce *alfa* aminoacizi cu puritate
39 enantiomerică satisfăcătoare. Procedeul invenției produce, în special, epoxid pur
40 enantiomeric așa cum este dorit pentru prepararea intermediarului enantiomeric pur, pentru
41 sinteza ulterioară a inhibitorilor de HIV-protează. Este, de asemenea, de așteptat, ca
42 prezenta invenție să permită folosirea mai eficientă a dihalometanului și a reactanților
43 organometalici față de procedeul în etape din stadiul tehnicii.

44 Aminoepoxizii au fost preparați, folosind următorul procedeu, așa cum este descris
45 în schema II, care urmează.

RO 120135 B1

Schema II

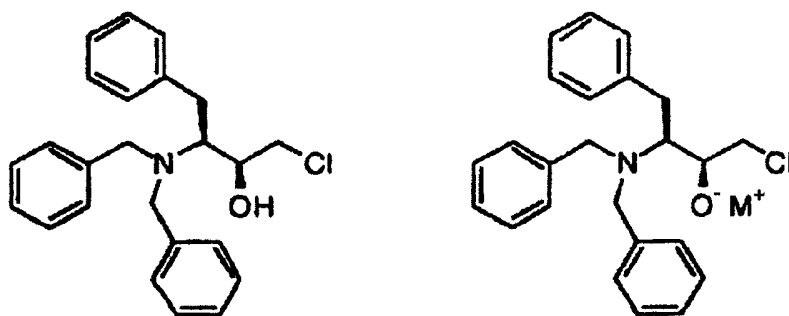


În schema II este prezentată o sinteză pentru epoxid, N,N,*alfa*-S-tris(fenilmetil)-2S-oxiranmetan-amina chirală. Sinteza pornește de la L-fenilalanină. Aldehida este preparată în trei etape, de la L-fenilalanină sau fenilalaninol. L-fenilalanina este transformată în esterul benzilic al N,N-dibenzilaminoacidului, folosind bromură de benzil în mediu apos. Reducerea esterului benzilic are loc, folosind hidură de diizobutilaluminu (DIBAL-H), în toluen. În locul purificării prin cromatografie, produsul este purificat printr-o stingere acidă a reacției (acid clorhidric), clorhidratul este filtrat sub formă de precipitat alb și apoi amina este eliberată

RO 120135 B1

1 printr-o extracție cu acid/bază. După o recristalizare, se obține alcool chimic și optic pur.
2 Alternativ, și de preferință, alcoolul poate fi obținut într-o singură etapă, cu randament de
3 88%, prin benzilarea L-fenilalaninolului, folosind bromura de benzil în mediu apos. Oxidarea
4 alcoolului la aldehydă este, de asemenea, modificată, pentru a permite operarea mai
5 convenabilă la scară mai mare. În locul procedeei standard Swern, care utilizează o clorură
6 de oxalil și DMSO, în clorură de metilen, la temperaturi joase (reacție foarte exotermă), s-a
7 folosit trioxid de sulf-piridină/DMSO (Parikh, J., Doering, W., *J. Am. Chem. Soc.*, 89, p. 5505,
8 1967), reacție care poate avea loc convenabil, la temperatura camerei, pentru a da randa-
9 mente excelente în aldehyda dorită, cu puritate chimică și enantiomerică ridicată, care nu
10 necesită purificare.

11 În prezenta invenție, clorometililitul sau bromometililitul este generat *in situ*, din
12 cloriodometan (sau bromiodometan) sau dibromometan și *n*-butilitiu, la temperaturi de la
13 aproximativ -80 până la aproximativ -0°C, în THF, în prezența aldehydei. Cele mai preferate
14 temperaturi sunt între -60 și -10°C. Temperaturile de reacție preferate, în cea mai mare
15 măsură, sunt între -40 și -15°C.



26

27

28

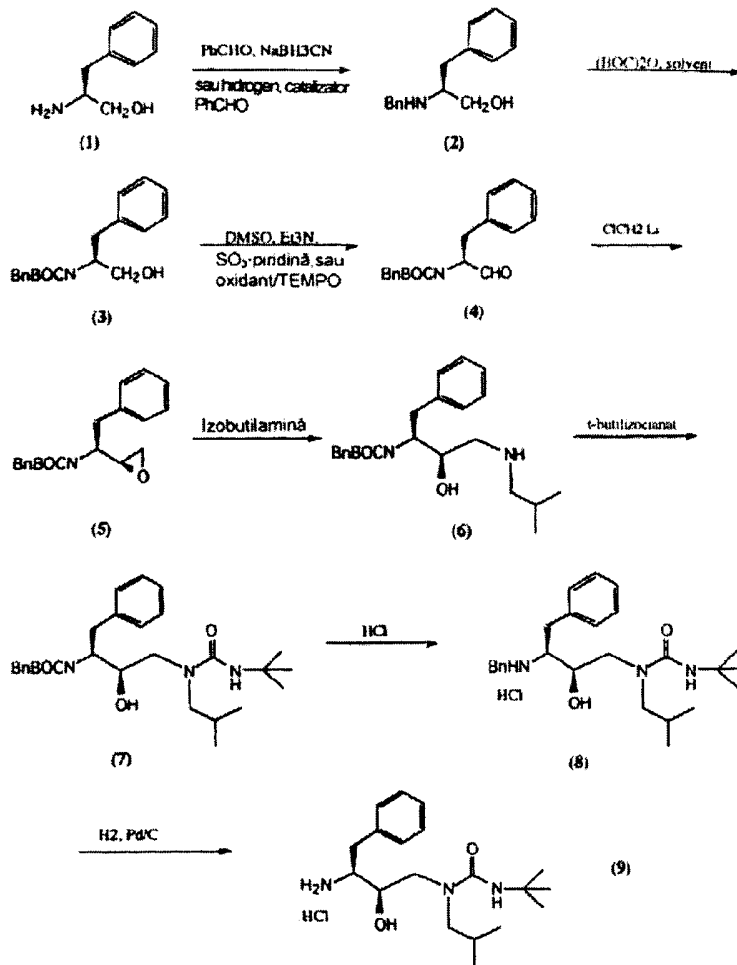
29 Producții acestei reacții se presupune a fi clorhidrina și/sau sarea de sodiu a acesteia, așa cum
30 s-a arătat mai sus. Sarea metalului este produsul inițial și intermediar în reacția de adău-
31 tă a reactantului organometalic halometilenic la aldehydă. Aceasta este, de asemenea, un
32 intermediar în transformarea halohidrinei în epoxid. Clorhidrina sau bromhidrina dorită se
33 formează, după cum s-a evidențiat prin analiza TLC. După încălzire la temperatura camerei,
34 epoxidul dorit se formează diastereoselectiv, într-un raport de 85:15 (S:R). Produsul poate
35 fi purificat prin cromatografie, pentru a da produsul pur diastereoizomeric, sub forma unui ulei
36 incolor, dar este mult mai convenabil, să fie folosit direct, fără purificare.

37 Schema II arată, de asemenea, un exemplu de preparare a unui compus ureic
38 valoros, așa cum este compusul (9). Același intermediar (10) poate fi folosit într-o manieră
39 asemănătoare, pentru a prepara sulfonamide noi și valoroase, așa cum se arată în exemplul
40 33.

41 Schema III ilustrează prepararea aminopropilureei (9), folosind amina protejată mixt,
42 a fenilalaninolului, în care BOC este *t*-butoxicarbonil și Bn este benzil.

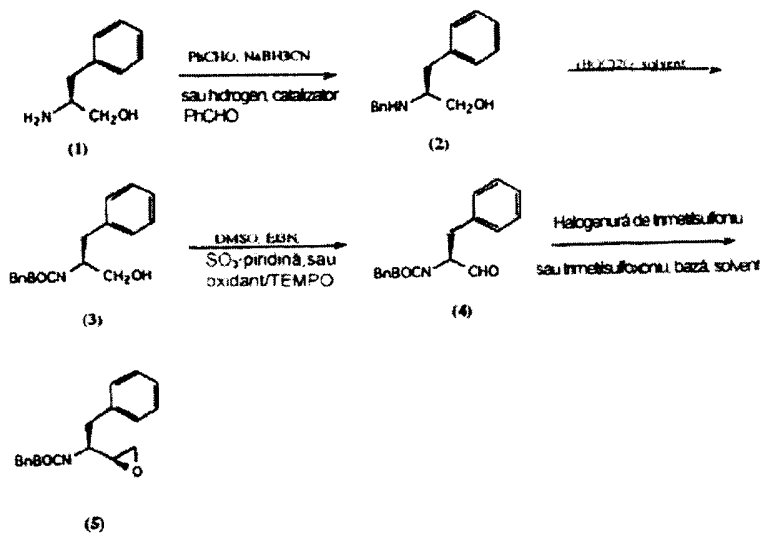
RO 120135 B1

Schema III



Schema IV ilustrează o preparare alternativă a aminoepoxidului (5), folosind o ilidă cu sulf.

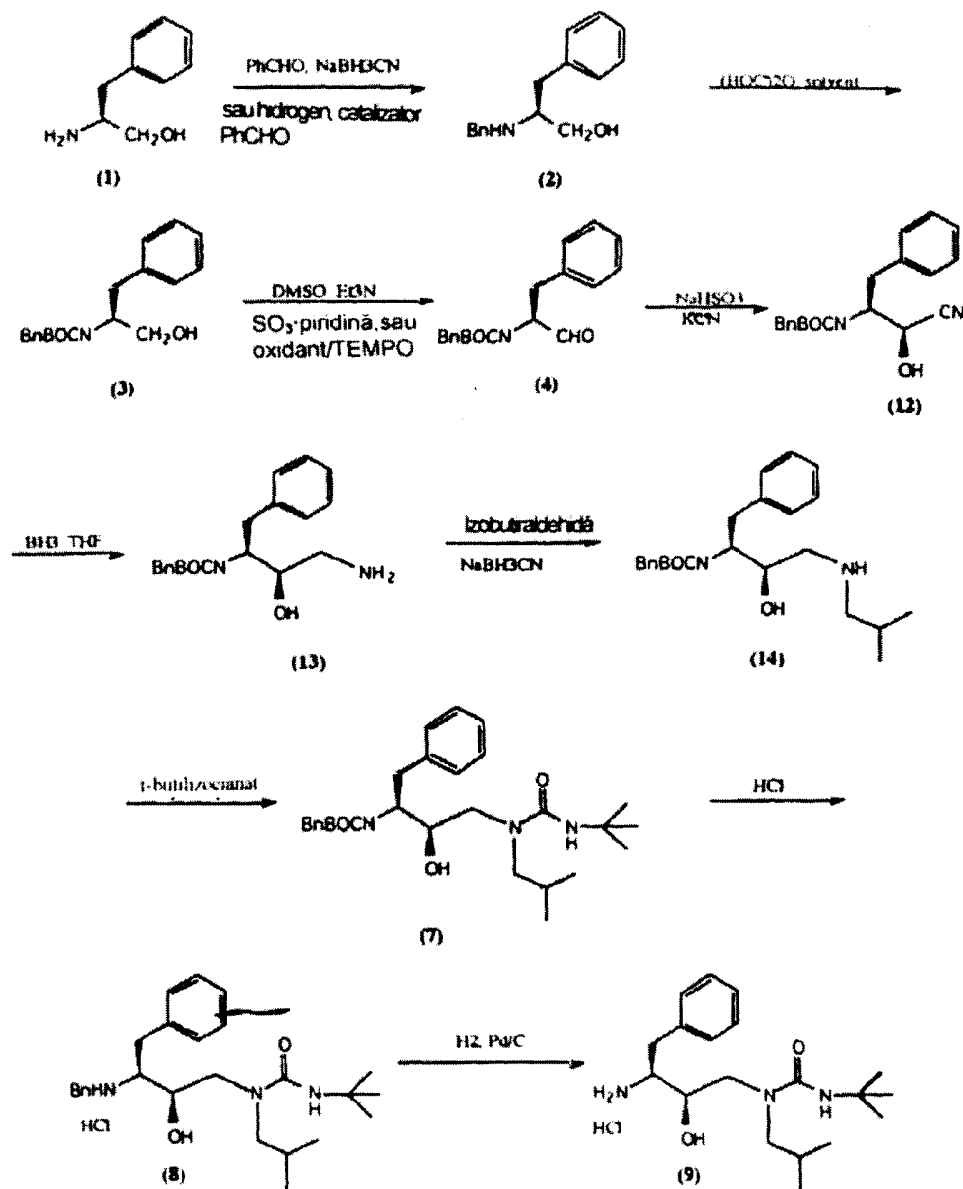
Schema IV



RO 120135 B1

1 Aminofenilureea (9) a fost, de asemenea, preparată, folosind procedeul descris în
 3 Schema V de mai jos.

5 Schema V

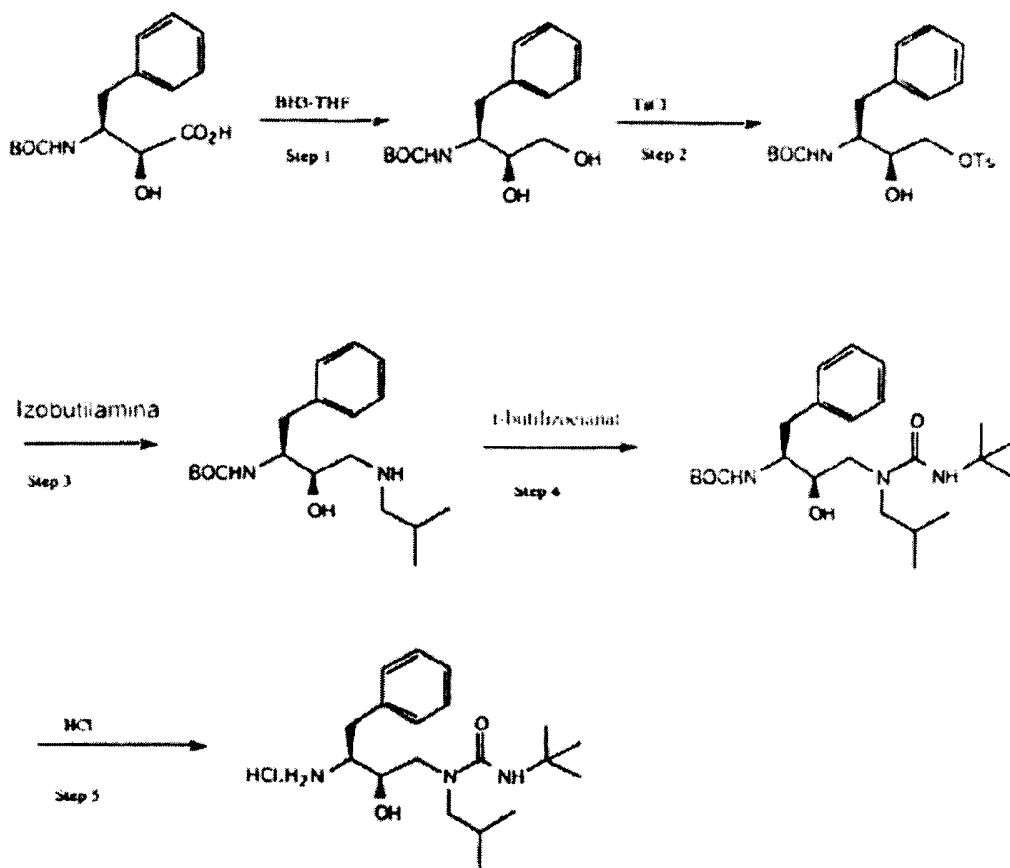


43 În schema V, o amină a fenilalaninalului protejată mixt, unde BOC este *t*-butoxi-
 45 carbonil și Bn este benzil, reacționează cu cianura de potasiu pentru a forma cianhidrina (12)
 47 stereozomeră dorită, cu randament mare. În plus față de stereospecificitatea reacției
 cianhidrinei, acest procedeu are avantajul suplimentar de a fi mai ușor și mai puțin scump,
 datorită faptului că temperatura reacțiilor nu este nevoie să fie sub -5°C .

RO 120135 B1

Aminourea (9) a fost, de asemenea, preparată, folosind procedeul descris în schema VI de mai jos.

Schema VI



Procedeul din schema VI necesită numai o singură grupare protejată, BOC, pentru amina hidroxiaminoacidului. Acest procedeu are avantajul că posedă stereochemia dorită, pentru grupările benzil și hidroxi, stabilite în materia primă. Astfel, chiralitatea nu trebuie introdusă cu pierderea de material rezultată datorată preparării diastereoizomerilor.

Schemele de mai sus ilustrează reacția unei 1-amino-2-hidroxi-3-amino (protejată)-4-substituită-butandiamine substituie cu un izocianat, pentru a produce o uree ca intermediar-cheie în prepararea inhibitorilor de HIV-protează. Tratarea, de exemplu, a 1-amino-2-hidroxi-3-amino (protejată)-4-substituită-butandiaminei substituie cu o clorură de sulfonil va genera un intermediar-cheie în sinteza inhibitorilor sulfonamidici de HIV-protează.

Exemplul 1. β -2-[bis(fenilmetil)amino]benzenpropanol.

Metoda 1.

Etapa 1. Benzilarea L-fenilalaninei.

O soluție de L-fenilalanină (50,0 g, 0,302 moli), hidroxid de sodiu (24,2 g, 0,605 moli) și carbonat de potasiu (83,6 g, 0,605 moli) în apă (500 ml) s-a încălzit la 97°C . S-a adăugat apoi lent bromură de benzil (108,5 ml, 0,605 moli) (timp de adăugare - 25 min). Amestecul s-a agitat la 97°C , timp de 30 min, sub atmosferă de azot. Soluția s-a răcit la temperatura camerei și s-a extras cu toluen (2×250 ml). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă

RO 120135 B1

1 și saramură, s-au uscat pe sulfat de magneziu, s-au filtrat și s-au concentrat la un ulei. Iden-
titatea produsului s-a confirmat după cum urmează. TLC analitic (10% acetat de etil/hexan,
3 silicagel) a indicat componentul major cu valoare $R_f = 0,32$ a fi compusul tribenzilat dorit,
ester fenilmetilic al N,N-bis(fenilmetil)-L-fenilalaninei. Acest compus poate fi purificat prin
5 cromatografie pe coloană (silicagel, 15% acetat de etil/hexani). Uzual, produsul este
suficient de pur, pentru a fi utilizat direct, în etapa următoare, fără altă purificare. Spectrul ^1H -
7 RMN a fost în concordanță cu datele de literatură. ^1H -RMN (CDCl_3) δ , 3,00 și 3,14 (sistem
ABX, 2H, $J_{ab} = 14,1$ Hz, $J_{ax} = 7,3$ Hz și $J_{bx} = 5,9$ Hz), 3,54 și 3,92 (Sistem AB, 4 H, $J_{ab} = 13,9$
9 Hz), 3,71 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 5,11 și 5,23 (Sistem AB, 2H, $J_{ab} = 12,3$ Hz) și 7,18 (m, 20 H).
EIMS: m/z 434 (M-1).

11 *Etapa 2. β -2-[bis(fenilmetil)amino]benzenpropanol prin reducerea cu DI-BAL a*
esterului fenilmetilic al N,N-bis(fenilmetil)-L-fenilalaninei.

13 Esterul fenilmetilic al fenilalaninei benzilate (0,302 mol) din reacția anterioară s-a
dizolvat în toluen (750 ml) și s-a răcit la -55°C . S-a adăugat soluție DIBAL 1,5 M în toluen
15 (443,9 ml, 0,666 moli) la un debit care să asigure menținerea temperaturii între -55 și -50°C
(timp de adăugare - 1 h). Amestecul s-a agitat 20 min, sub atmosferă de azot și apoi s-a stins
17 la -55°C prin adăugarea treptată de metanol (37 ml). Soluția rece s-a turnat apoi într-o soluție
1,5 N HCl (1,8 L) rece (5°C). Solidul precipitat (aproximativ 138 g) s-a separat prin filtrare și
19 s-a spălat cu toluen. Materialul solid s-a suspendat într-un amestec de toluen (400 ml) și apă
(100 ml). Amestecul s-a răcit la 5°C și s-a tratat cu NaOH 2,5 N (186 ml) și apoi s-a agitat
21 la temperatura camerei, până când solidul s-a dizolvat. Stratul de toluen s-a separat de faza
apoasă și s-a spălat cu apă și saramură, s-a uscat pe sulfat de magneziu, s-a filtrat și s-a
23 concentrat până la a volum de 75 ml (89 g). La reziduu s-a adăugat acetat de etil (25 ml) și
hexan (25 ml), după care alcoolul dorit a început să cristalizeze. După 30 min, s-au adăugat
25 încă 50 ml hexan, pentru a iniția în continuare cristalizarea. Solidul s-a separat prin filtrare
și s-a spălat cu 50 ml hexan, cu obținerea a 34,9 g de produs. O a doua serie de produs
27 (5,6 g) s-a izolat prin refiltrarea lichidului mumă. Cele două porții au fost combinate și re-
cristalizate din acetat de etil (20 ml) și hexan (30 ml), cu obținerea a 40 g de $\beta\text{S-2-[bis(fenil}$
29 $\text{metil)amino]benzenpropanol}$, randament 40%, raportat la L-fenilalanină. O cantitate supli-
mentară de 7 g (7%) produs poate fi obținută prin recristalizarea lichidului mumă concentrat.
31 TLC produs: $R_f = 0,23$ (10% acetat de etil/hexan, silicagel); ^1H -RMN (CDCl_3) δ 2,44 (m, 1H),
3,09 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,48 și 3,92 (Sistem AB, 4H, $J_{AB} = 13,3$ Hz), 3,52 (m, 1H) și 7,23
33 (m, 15H);

35 $[\alpha]_D^{25} +42,4$ (C 1,45, CH_2Cl_2); DSC $77,67^\circ\text{C}$; Calculat analitic pentru $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ON}$: C,
83,34; H, 7,60; N, 4,23. Găsit: C, 83,43; H, 7,59; N, 4,22. HPLC pe fază staționară chirală:
37 Coloană Ciclobond I SP (250 x 4,6 mm D.I), faza mobilă: metanol/ tampon acetat de trietil
amoniu, $\text{pH}=4,2$ (58:42, v/v), debit 0,5 ml/min, detectare cu detector la 230 nm și temperatura
39 de 0°C . Timp de retenție: 11,25 min, timp de retenție a enantiomerului produsului dorit: 12,5
min.

41 *Metoda 2.*

41 *Prepararea $\beta\text{S-2-[bis(fenilmetil)amino]benzen-propanol}$ prin N,N-dibenzilarea L-*
fenilalaninolului.

43 L-fenilalaninolul (176,6 g, 1,168 moli) s-a adăugat, sub agitare, la o soluție care
conține carbonat de potasiu (484,6 g, 3,506 moli) în 710 ml apă. Amestecul s-a încălzit la
45 65°C , sub o atmosferă de azot. S-a adăugat o soluție de bromură de benzil (400 g, 2,339
moli), în etanol 3A (305 ml), la un astfel de debit, încât temperatura să se mențină între 60
47 și 68°C . Soluția bifazică s-a agitat la 65°C , timp de 55 min și apoi s-a răcit la 10°C , cu agitare
intensă. Produsul uleios s-a solidificat în granule mici. Produsul s-a diluat cu 2,0 l apă

RO 120135 B1

curentă și s-a agitat timp de 5 min, până la dizolvarea produșilor anorganici secundari. Produsul s-a izolat prin filtrare sub presiune redusă și s-a spălat cu apă până la pH=7. Produsul brut obținut s-a uscat la aer, peste noapte, cu obținerea unui solid semiuscat (407 g), care a fost recristalizat din 1,1 l acetat de etil/heptan (1:10 în vol.). Produsul s-a izolat prin filtrare (la -8°C), s-a spălat cu 1,6 l acetat de etil/heptan (1:10 în vol.) rece (-10°C) și s-a uscat la aer, cu obținerea a 339 g (randament 88%) βS-2[bis(fenilmetil)-amino]benzen-propanol, punct de topire 71,5...73,0°C. Dacă se dorește, se mai poate obține produs din lichidul mumă. Alte caracteristici analitice au fost identice cu cele ale compusului preparat în modul descris în metoda 1.

Exemplul 2. αS-[bis(fenilmetil)amino]benzenpropanaldehidă.

Metoda 1.

βS-2-[bis(fenilmetil)amino]benzen-propanolul (200 g, 0,604 moli) s-a dizolvat în trietilamină (300 ml, 2,15 moli). Amestecul s-a răcit la 12°C și s-a adăugat o soluție de complex trioxid de sulf/ piridină (380 g, 2,39 moli) în DMSO (1,6 l), la un astfel de debit, încât temperatura să se mențină între 8 și 17°C (timp de adăugare -1,0 h). Soluția s-a agitat la temperatura camerei, sub atmosferă de azot, timp de 1,5 h, timp în care reacția a fost completă, așa cum a rezultat din analiza TLC (33% acetat de etil/hexan, silicagel). Amestecul de reacție s-a răcit cu apă cu gheață și s-a stins cu 1,6 l apă rece (10...15°C), timp de 45 min. Soluția rezultată s-a extras cu acetat de etil (2,0 l), s-a spălat cu acid citric 5% (2,0 l) și saramură (2,2 L), s-a uscat pe MgSO₄ (280 g) și s-a filtrat. Solventul a fost îndepărtat cu un rotoevaporator la 35-40X și apoi s-a uscat sub vid, cu obținerea a 198,8 g de αS-[bis(fenilmetil)amino]-benzenpropanaldehidă sub forma unui ulei slab gălbui (99,9%). Produsul brut obținut a fost suficient de pur, pentru a fi utilizat direct în etapa următoare, fără altă purificare. Datele analitice ale compusului au fost în concordanță cu datele publicate în literatură.

$[\alpha]_D^{25} = -92,9^\circ$ (c 1,87, CH₂Cl₂); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,94 și 3,15 (Sistem ABX, 2H, J_{AB} = 13,9 Hz, J_{AX} = 7,3 Hz și J_{BX} = 6,2 Hz), 3,56 (t, 1H, 7,1 Hz), 3,69 și 3,82 (Sistem AB, 4H, J_{AB} = 13,7 Hz), 7,25 (m, 15 H) și 9,72 (s, 1H); HRMS calculat pentru (M+1) C₂₃H₂₄NO 330,450, determinat: 330,1836. Calculat analitic pentru C₂₃H₂₃ON: C, 83,86; H, 7,04; N, 4,25. Găsit: C, 83,64; H, 7,42; N, 4,19. HPLC pe fază staționară chirală: (S,S) Coloană Pirkle-Whelk-0 1 (250 x 4,6 mm DI.), fază mobilă: hexan/izopropanol (99,5:0,5, v/v), debit: 1,5 ml/min, detectare cu detector UV la 210 nm. Timp de retenție a izomerului S dorit: 8,75 min, timp de retenție a enantiomerului R 10,62 min.

Metoda 2.

O soluție de clorură de oxalil (8,4 ml, 0,096 mol) în diclorometan (240 ml) s-a răcit la -74°C. S-a adăugat treptat o soluție de DMSO (12,0 ml, 0,155 moli) în diclorometan (50 ml), la un debit astfel încât să se mențină temperatura la -74°C (timp de adăugare -1,25 h). Amestecul s-a agitat 5 min, după care s-a adăugat o soluție de pS-2[bis(fenilmetil) amino] benzen-propanol (0,074 mol) în 100 ml diclorometan (timp de adăugare -20 min; temperatura -75 până la -68°C). Soluția s-a agitat la -78°C, timp de 35 min, sub o atmosferă de azot. S-a adăugat apoi, timp de 10 min, trietilamină (41,2 ml, 0,295 moli) (temperatura -78 până la -68°C), când a precipitat sarea de amoniu. Amestecul rece s-a agitat timp de 30 min și apoi s-a adăugat apă (225 ml). Stratul de diclorometan a fost separat de faza apoasă și s-a spălat cu apă, saramură, s-a uscat pe sulfat de magneziu, s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul s-a diluat cu acetat de etil și hexan, și apoi s-a filtrat, pentru a îndepărta în continuare sarea de amoniu. Filtratul s-a concentrat, pentru a obține αS-[bis(fenilmetil) amino] benzenpropanaldehidă. Aldehida a fost folosită în etapa următoare, fără purificare.

RO 120135 B1

1 Metoda 3.

3 La un amestec de 1,0 g (3,0 mmoli) β S-2(bis(fenilmetil)amino]benzen-propanol,
0,531 g (4,53 mmoli) N-metil morfolină, 2,27 g site moleculare (4A) și 9,1 ml acetonitril s-au
5 adăugat 53 mg (0,15 mmoli) perrutenat de tetrapropilamoniu (TPAP). Amestecul s-a agitat
6 timp de 40 min, la temperatura camerei și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a
7 suspendat în 15 ml acetat de etil, s-a filtrat printr-un strat de silicagel. Filtratul s-a concentrat
8 sub presiune redusă cu obținerea unui produs care conține aproximativ 50% α S-2[bis
(fenilmetil)amino]-benzen propanaldehidă, sub forma unui ulei slab gălbui.

9 Metoda 4.

10 La o soluție de 1,0 g (3,02 mmoli) de β S-2[bis(fenilraetil)amino]benzen-propanol în
11 9,0 ml toluen, s-au adăugat 4,69 mg (0,03 mmoli) 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical
12 liber (TEMPO), 0,32g (3,11 mmoli) bromură de sodiu, 9,0 ml acetat de etil și 1,5 ml de apă.
13 Amestecul s-a răcit la 0°C și s-a adăugat treptat, timp de peste 25 min, o soluție apoasă de
14 2,87 ml de 5% decolorant care conține 0,735 g (8,75 mmoli) bicarbonat de sodiu și 8,53 ml
15 apă. Amestecul s-a agitat la 0°C, timp de 60 min. S-a mai adăugat de două ori decolorant
16 (1,44 ml de fiecare dată), urmată de agitare timp de 10 min. Amestecul bifazic a fost lăsat
17 să se separe. Stratul apos s-a extras de două ori cu 20 ml acetat de etil. Stratul organic com-
18 binat s-a spălat cu 4,0 ml soluție care conține 25 mg iodură de potasiu și apă (4,0 ml), 20 ml
19 soluție apoasă 10% de tiosulfat de sodiu și apoi cu saramură. Soluția organică s-a uscat pe
20 sulfat de magneziu, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă, cu obținerea a 1,34 g
21 ulei brut, care conține o cantitate mică de aldehydă dorită, α S-[bis(fenilmetil) amino] benzen-
22 propan-aldehydă.

23 Metoda 5.

24 Urmând aceleași procedee ca cele descrise în exemplul 2 (metoda 1), cu diferența
25 că s-au folosit 3,0 echivalenți de complex trioxid de sulf piridină, s-a obținut cu randamente
26 comparabile α S-[bis(fenilmetil)amino]benzenpropanaldehidă.

27 Exemplul 3. N,N, α S-Tris(fenilmetil)-2S-oxiranmetanamină.

28 Metoda 1.

29 O soluție de α S-[bis(fenilmetil)amino]benzenpropanaldehidă (191,7 g, 0,5B moli) și
30 cloriodometan (56,4 ml, 0,77 moli) în tetrahidrofuran (1,8 L) s-a răcit la -30 până la -35°C
31 (și la temperaturi mai scăzute, cum ar fi -70°C, se poate lucra bine, dar temperaturile mai
32 ridicate sunt mai ușor de realizat, în operațiile la scară mare), într-un reactor din oțel inoxi-
33 dabil, sub atmosferă de azot. S-a adăugat apoi o soluție de *n*-butilitiu în hexan (1,6 M, 365
34 ml, 0,58 moli), la un astfel de debit, încât să se mențină temperatura sub -25°C. După
35 adăugare, amestecul s-a agitat la -30 până la -35°C, timp de 10 min. Adăugarea reactanților
36 a fost efectuată în modul următor: (1) s-a adăugat suplimentar cloriodometan (17 ml), urmat
37 de *n*-butilitiu (110 ml) la < -25°C. După adăugare, amestecul s-a agitat la -30 până la -35°C,
38 timp de 10 min. Aceasta s-a repetat o singură dată. (2) S-a adăugat suplimentar cloriodo-
39 metan (8,5 ml, 0,11 mol), urmat de *n*-butilitiu (55 ml, 0,088 moli) la <-25°C. După adăugare,
40 amestecul s-a agitat la -30 până la -35°C, timp de 10 min. Această etapă s-a repetat de 5 ori.
41 (3) S-a adăugat suplimentar cloriodometan (8,5 ml, 0,11 moli), urmat de *n*-butilitiu (37 ml,
42 0,059 mol) la <-25°C.

43 După adăugare, amestecul s-a agitat la -30 până la -35°C, timp de 10 min. Această
44 etapă s-a repetat o singură dată. S-a oprit răcirea externă și amestecul s-a încălzit la
45 temperatura ambiantă, timp de 4 până la 16 h, timp după care TLC a indicat că reacția a fost
46 completă (silicagel, 20% acetat de etil/hexan). Amestecul de reacție s-a răcit la 10°C și s-a
47 stins cu 1452 g soluție 16% de clorură de amoniu (preparată prin dizolvarea a 232 g clorură
de amoniu în 1220 ml apă), menținând temperatura sub 23°C. Amestecul s-a agitat 10 min

RO 120135 B1

și s-au separat straturile organic și apos. Faza apoasă s-a extras cu acetat de etil (2x500 ml). 1
Stratul de acetat de etil s-a combinat cu stratul de tetrahidrofuran. Soluțiile combinate s-au 3
uscat pe sulfat de magneziu (220 g), s-au filtrat și s-au concentrat pe un rotaevaporator la 65°C. 3
Reziduul, sub forma unui ulei maro, s-a uscat la 70°C sub vid (0,8 bari), timp de 1 h, 5
cu obținerea a 222,8 g material brut. Greutatea produsului brut a fost >100%. Datorită insta- 5
bilității relative a produsului pe silicagel, produsul brut s-a utilizat direct în etapa următoare, 7
fără purificare. Raportul diastereomeric al amestecului brut s-a găsit prin RMN de proton: 7
(2S)/(2R): 86:14. Diastereomerii epoxidici minoritari și majoritari au fost caracterizați din 9
acest amestec prin analiză TLC (silicagel gel, 10% acetat de etil/hexan), $R_f = 0,29$ și 9
respectiv 0,32. O probă analitică, din fiecare diastereoizomer, s-a obținut prin purificarea prin 11
cromatografie pe silicagel (3% acetat de etil/hexan) și s-a caracterizat după cum urmează: 11
N,N,αS-tris(fenilmetil)-2S-oxiranmetanamină.
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,49 și 2,51 (Sistem AB, 1H, $J_{ab} = 2,82$), 2,76 și 2,77 13
(Sistem AB, 1H, $J_{AB} = 4,03$), 2,83 (m, 2H), 2,99 și 3,03 (Sistem AB, 1H, $J_{AB} = 10,1$ Hz), 3,15 15
(m, 1H), 3,73 și 3,84 (Sistem AB, 4H, $J_{Ab} = 14,00$), 7,21 (m, 15H); $^{13}\text{C-RMN}$ (400 15
MHz, CDCl_3) δ : 139,55, 129,45, 128,42, 128,14, 128,09, 126,84, 125,97, 60,32, 54,23, 52,13, 17
45,99, 33,76; HRMS calculat pentru $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}$ (M+1) 344,477, găsit 344,2003. 17
N,N,S-tris(fenilmetil)-2R-oxiranmetanamină.
 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,20 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 19
3,14 (m, 1H), 3,85 (Sistem AB, 4H), 7,25 (m, 15H). HPLC pe fază staționară chirală: coloană 21
Pirkle-Whelk-01 (250 x 4,6 mm D.I), fază mobilă: hexan/izopropanol (99,5:0,5, v/v), debit: 1,5 21
ml/min, detecție cu detector UV la 210 nm. Timp de retenție a lui (8): 9,38 min, timp de 23
retenție a enantiomerului (4): 13,75 min. 23
Metoda 2.
O soluție de aldehydă brută 0,074 moli și cloriodometan (7,0 ml, 0,096 moli) în 25
tetrahidrofuran (285 ml) s-a răcit la -78°C, sub o atmosferă de azot. S-a adăugat apoi o 27
soluție 1,6 M *n*-butilitiu în hexan (25 ml, 0,040 moli), la un astfel de debit, încât să se men- 27
țină temperatura la -75°C (timp de adăugare - 15 min). După prima adăugare, s-a adăugat 29
suplimentar cloriodometan (1,6 ml, 0,022 moli), urmat de *n*-butilitiu (23 ml, 0,037 mol), 29
menținând temperatura la -75°C. Amestecul s-a agitat 15 min. Fiecare dintre reactanți, cloro- 31
iodometan (0,70 ml, 0,010 mol) și *n*-butilitiu (5 ml, 0,00B mol), s-au adăugat de încă 4 ori, 31
timp de 45 min, la -75°C. S-a îndepărtat apoi baia de răcire și soluția s-a încălzit la 22°C, timp 33
de 1,5 h. Amestecul s-a turnat în 300 ml soluție apoasă saturată de clorură de amoniu. S-a 33
separat stratul de tetrahidrofuran. Faza apoasă s-a extras cu acetat de etil (1 x 300 ml). 35
Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu saramură, s-au uscat pe sulfat de magneziu 35
filtrat și s-au concentrat cu obținerea unui ulei maro (27,4 g). Produsul a putut fi utilizat în 37
etapa următoare, fără purificare. Diastereomerul dorit poate fi purificat prin recristalizare într- 37
o etapă ulterioară. Produsul poate fi purificat și prin cromatografie. 37
Metoda 3. 39
O soluție de αS -[bis(fenilmetil)amino]benzenpropanaldehydă (178,84 g, 0,54 mol) și 41
bromoclorometan (46 ml, 0,71 moli) în tetrahidrofuran (1,8 L) s-a răcit la -30 până la -35°C 41
(se pot folosi și temperaturi mai scăzute, cum ar fi -70°C, dar temperaturile mai ridicate sunt 43
mai ușor de realizat în operarea pe scară mare), într-un reactor din oțel inoxidabil sub o 43
atmosferă de azot. S-a adăugat apoi o soluție de *n*-butilitiu în hexan (1,6 M, 340 ml, 0,54 45
moli), la un debit care să permită menținerea temperaturii sub -25°C. După adăugare, 45
amestecul s-a agitat la -30 până la -35°C, timp de 10 min. Adăugări suplimentare de reactanți 47
s-au condus în modul următor: (1) s-a adăugat suplimentar bromclormetan (14 ml), urmat 47
de *n*-butilitiu (102 ml) la < -25°C. După adăugare, amestecul s-a agitat la -30 până la -35°C,

RO 120135 B1

1 timp de 10 min. Această etapă s-a repetat o dată. (2) S-a adăugat suplimentar brom-
clormetan (7 ml, 0,11 mol), urmat de *n*-butillitiu (51 ml, 0,082 mol) la -25°C . După adăugare,
3 amestecul s-a agitat la -30 până la -35°C , timp de 10 min. Aceasta s-a repetat de 5 ori. (3)
5 S-a adăugat suplimentar brom-clormetan (7 ml, 0,11 mol), urmat de *n*-butillitiu (51 ml, 0,082
moli) la -25°C . După adăugare, amestecul s-a agitat la -30 până la -35°C , timp de 10 min.
7 Aceasta s-a repetat o dată. S-a oprit răcirea externă și amestecul s-a încălzit la temperatura
ambiantă, timp de 4 până la 16 h când TLC (silicagel gel, 20% acetat de etil/hexan) a indicat
9 că reacția a fost completă. Amestecul de reacție s-a răcit la 10°C și s-a stins cu 1452 g so-
luție 16% clorură de amoniu (preparată prin dizolvarea a 232 g clorură de amoniu în 1220 ml
11 apă), menținând temperatura sub 23°C . Amestecul s-a agitat 10 min și straturile organic și
13 apos s-au separat. Faza apoasă s-a extras cu acetat de etil (2 x 500 ml). Stratul de acetat
de etil s-a combinat cu stratul de tetrahidrofuran. Soluția combinată s-a uscat pe sulfat de
15 magneziu (220g), s-a filtrat și s-a concentrat pe un rotoevaporator la 65°C . Reziduul sub
forma unui ulei brun s-a uscat la 70°C sub vid (0,8 bari), timp de 1 h, obținându-se 222,8 g
material brut.

Metoda 4.

17 S-au urmat aceleași procedee ca cele descrise în exemplul 3 (metoda 3), cu diferența
că temperaturile de reacție au fost de -20°C . N,N, α S-tris(fenilmetil)-2S-oxiranmetanamina
19 rezultată a fost un amestec diastereomeric cu puritate mai mică decât cea din metoda 3.

Metoda 5.

21 S-au urmat aceleași procedee ca cele descrise în exemplul 3 (metoda 3), cu diferența
că temperaturile de reacție au fost de -70 ... -78°C . N,N, α S-tris(fenilmetil)-2S-oxiranmetan-
23 amină rezultată a fost un amestec diastereomeric, care s-a folosit direct în etapele ulterioare,
fără altă purificare.

Metoda 6.

25 S-au urmat aceleași procedee ca cele descrise în exemplul 3 (metoda 2), cu diferența
27 că în loc de cloriodometan s-a folosit dibrommetan. După reacție și prelucrare, conform
exemplului 3 (metoda 2), s-a separat N,N, α S-tris(fenilmetil)-2S-oxiranmetanamina dorită.

Metoda 7.

29 Într-un balon cu fund rotund, prevăzut cu agitator mecanic, termometru, pâlnie de
31 picurare, s-a adăugat THF (760 ml), urmat de α S-[bis(fenilmetil)-amino]benzen-propanalde-
hidă (76 g, 230,7 mmoli), sub azot. Soluția s-a răcit apoi la -30°C și s-a încărcat în amestecul
33 de reacție BrCH_2Cl (39,7 g, 306,8 mmoli).

Soluția s-a agitat timp de 5 min și temperatura s-a menținut la $-35 \pm 5^{\circ}\text{C}$. În acest
35 experiment, adăugarea de *n*-butil litiu a fost continuă cu adăugarea periodică de cantități
suplimentare de dihalometan. O primă porție de *n*-BuLi (144 ml) s-a adăugat la reactor printr-
37 o pâlnie de picurare. O porție mică de BrCH_2Cl (6 ml) s-a introdus rapid în amestecul de
reacție, fără oprirea încărcării *n*-BuLi-lui. După încă o cantitate suplimentară de 44 ml *n*-BuLi
39 (adăugare continuă), adăugată în amestecul de reacție, o altă porție de BrCH_2Cl (6 ml) s-a
transferat în amestecul de reacție în același mod. După adăugarea a încă 44 ml *n*-BuLi în
41 amestecul de reacție, s-a încărcat în amestecul de reacție din nou BrCH_2Cl (3 ml) urmată de
22 ml *n*-BuLi. Această succesiune de adăugare s-a repetat de 7 ori, fără întreruperea
43 încărcării cu *n*-BuLi. Amestecul de reacție s-a încălzit apoi la temperatura camerei și s-a
agitat încă 4 h. A fost apoi luată o parte alicotă și s-a analizat prin TLC, pentru a determina
45 terminarea formării epoxidului. Amestecul de reacție s-a stins apoi cu 16% NH_4Cl (apos)
(440 ml). După separarea fazelor, stratul organic a fost condensat la 60°C , sub presiune
47 redusă, cu obținerea a 82,2g ulei brut care conține N,N, α S-tris(fenilmetil)-2S-oxiran-
metanamina.

RO 120135 B1

Metoda 8.

Într-un balon cu fund rotund, prevăzut cu agitator mecanic, termometru, s-a adăugat THF (220 ml), urmat de α S-[bis(fenilmetil)amino]benzen-propan-aldehidă (25 g, 75,9 mmoli), sub azot. Soluția s-a răcit apoi la -35°C și în amestecul de reacție s-a încărcat BrCH_2Cl (5,7 ml, 87,7 mmoli). Soluția s-a agitat timp de 5 min și temperatura s-a menținut la $-35 \pm 5^{\circ}\text{C}$. S-a introdus în reactor, aproape simultan, bromclorometilenă (BrCH_2Cl) (6,8 ml) și 1,6M *n*-BuLi (104,2 ml) cu o pompă cu piston, la debite de 0,16 ml/min și, respectiv, 2,5 ml/min. După terminarea adăugării, amestecul de reacție s-a încălzit apoi la temperatura camerei și s-a agitat 4 h. Amestecul de reacție rezultat a fost apoi stins cu 16% NH_4Cl (apos) (190 ml) și s-au separat fazele rezultate. Stratul organic s-a spălat cu apă (190 ml) și apoi s-a condensat sub presiune redusă la 60°C . Reziduul uleios a fost preluat ca azeotrop cu toluen (30 ml X 2), cu obținerea a 27,14 g ulei brut. Analiza HPLC a indicat 40,2% în greutate N,N, α S-tris(fenilmetil)-2S-oxiran-metanamină (randament 41,8%).

Metoda 9.

Într-un balon cu fund rotund, prevăzut cu agitator mecanic, o linie de ieșire din teflon și termometru, s-a adăugat THF (500 ml), urmat de α S-[bis(fenilmetil)amino]benzen-propan-aldehidă (10 g, 30,4 mmol), sub azot. Apoi, s-a încărcat în reactor BrCH_2Cl (5 ml, 76,9 mmol) și soluția s-a agitat 5 min, la temperatura camerei. Ieșirea de teflon a reactorului A s-a legat la un agitator static, care s-a imersat într-o baie de răcire, la o temperatură de aproximativ -30°C . Un alt balon prevăzut cu agitator mecanic, o linie de intrare de teflon și termometru, s-a conectat la ieșirea amestecătorului static. Soluția de aldehidă/ BrCH_2Cl /THF, din primul balon, s-a pompat prin amestecătorul static prin linia de Teflon, la un debit de 21 ml/min. În același timp, *n*-BuLi (1,6 M) (aproximativ 42 ml) s-a introdus în amestecătorul static, printr-o pompă cu piston, la un debit de 1,8 ml/min. Amestecul de reacție, din amestecătorul static, s-a agitat în al doilea reactor și s-a încălzit imediat la temperatura camerei. După transformarea clorhidrinei în epoxid, amestecul de reacție s-a stins cu NH_4Cl 16% (apos) (150 ml). Stratul organic s-a spălat cu H_2O (150 ml) și apoi s-a concentrat. Reziduul a fost apoi preluat ca azeotrop cu toluen (100 ml), cu obținerea a 11,06 g N,N, α S-tris(fenilmetil)-2S-oxiran-metanamină brută de culoare maro. Analiza HPLC a indicat 52,3% în greutate epoxid dorit N,N, α S-tris(fenilmetil)-2S-oxiran-metanamină (randament 55,48%).

Exemplul 3A. O soluție de aldehidă 3 (190 kg; 576 moli) și cloriodometan (48,8 L; 751 moli) în tetrahidrofuran (1900 l) s-a răcit la -40 până la -45°C , într-un reactor de oțel inoxidabil. S-a adăugat apoi o soluție de *n*-butillitiu în hexan (1,6 M, 244 kg), la un debit astfel încât s-a menținut temperatura sub -30°C . După adăugare, amestecul s-a agitat la -30 până la -35°C , timp de 10 min. S-au făcut mai multe adăugări ale reactanților, în modul următor: (1) s-a adăugat cloriodometan (15,2 l) suplimentar, urmat de *n*-butillitiu (73,3 kg) la $< -30^{\circ}\text{C}$. După terminarea adăugării, amestecul s-a agitat la -30 până la -35°C , timp de 10 min. S-a repetat aceasta de trei ori. S-a luat o probă pentru controlul procedurii prin HPLC. Reacția clorhidrinei s-a considerat completă când conținutul de aldehidă a fost mai mic de 5%. Amestecul de reacție s-a încălzit la temperatura ambiantă și s-a agitat la temperatura camerei, timp de cel puțin 2 h, până când HPLC sau TLC (silicagel, 20% acetat de etil/hexan) a indicat că reacția de epoxidare a fost completă. Amestecul de reacție s-a răcit la 5°C și s-a stins cu soluție 16% clorură de amoniu (1092 l). După menținerea agitării la temperatura sub 25°C , timp de 30 min, s-au separat straturile. Faza organică s-a extras cu apă (825 l). După faza de separare, faza organică s-a concentrat la 60°C , sub vid, până la un volum minim care poate fi agitat. S-a adăugat apoi toluen (430 l) în reactor și s-a evaporat până la un volum minim care poate fi agitat. Acest procedeu a fost apoi repetat de două ori, cu obținerea unui ulei maro 4 (randamentul produsului brut a fost $>100\%$).

RO 120135 B1

1 Compoziția acestui amestec de produs uleios brut s-a analizat prin HPLC (coloană,
Partisil 5 (producător, Whatman); 250 mm x 4,6 mm d.i, dimensiune particule 5 μm; fază
3 mobilă, hexan/metil *terț*-butil eter, 95:5 (v/v); debit, 1,0 ml/min; detector UV la 215 nm; timp
de retenție a alcoolului = 6,5 min; timp de retenție al epoxidului nedorit = 9,5 min; timp de
5 retenție al epoxidului dorit = 10,5 min). Produsul brut conține aproximativ 55% epoxid dorit.
Puritatea optică a produsului a fost >99,9%. Alte date analitice, cum ar fi RMN, au fost în
7 concordanță cu datele din literatură. Uleiul obținut s-a utilizat în etapa următoare, fără altă
purificare.

9 **Exemplul 4.** 3S-[N,N-bis(fenilmetil)amino]-1-(2-metilpropil)amino-4-fenilbutan-2R-ol.
La o soluție de N,N,αS-tris(fenilmetil)-2S-oxiranmetanamină (388,5 g, 1,13 moli), din
11 exemplul 3, în izopropanol (2,7 L) (sau acetat de etil), s-a adăugat izobutilamină (1,7 kg, 23,1
moli), timp de 2 min. Temperatura a crescut de la 25 la 30°C. Soluția s-a încălzit la 82°C și
13 s-a agitat la această temperatură, timp de 1,5 h. Soluția caldă s-a concentrat sub presiune
redușă la 65°C. Reziduul, sub formă de ulei brun, s-a transferat într-un balon de 3 l și s-a
15 uscat sub vid (0,8 mm Hg), timp de 16 h, cu obținerea a 450 g 3S-[N,N-bis(fenilmetil)amino]-
1-(2-metilpropil)amino-4-fenilbutan-2R-ol sub formă de ulei brut. Produsul s-a utilizat direct
17 în etapa următoare, fără altă purificare. O probă analitică a produsului diastereomeric
majoritar dorit s-a obținut prin purificarea unei probe mici de produs brut prin cromatografie
19 pe silicagel (40% acetat de etil/hexan). Analiza TLC: silicagel gel, 40% acetat de etil/hexan;
Rf = 0,28;

21 Analiza HPLC: coloană ODS cu ultrasfere, 25% trietilamină/ tampon fosfat
pH=3/acetanitril, debit 1 ml/min, detector UV, timp de retenție 7,49 min; HRMS calculat
23 pentru C₂₈H₃₇N₂₀ (M + 1) 417,616, găsit: 417,2887.

O probă analitică a produsului diastereomeric minoritar, 3S-[N,N-bis(fenilmetil)
25 amino]-1-(2-metilpropil)amino-4-fenilbutan-2S-ol s-a obținut tot prin purificarea unei probe
mici de produs brut prin cromatografie pe silicagel (40% acetat de etil/hexan).

27 **Exemplul 5.** 3S-[N,N-bis(fenilmetil)amino]-1-(3-metilbutil)amino-4-fenilbutan-2R-ol.

S-a procedat ca în exemplul 4, folosind izoamilamină în loc de izobutil-amină, pentru
29 a prepara 3S-[N,N-bis(fenilmetil)amino]-1-(3-metilbutil)amino-4-fenilbutan-2R-ol și 3S-[N,N-
bis(fenilmetil)amino]-1-(3-metilbutil)amino-4-fenilbutan-2S-ol, cu randamente comparabile
31 cu cele de la exemplul 4. Amina brută s-a utilizat în etapa următoare, fără purificare
ulterioară.

33 **Exemplul 6.** N-[3S-[N,N-bis(fenilmetil)amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetil-
etil)-N-(2-metilpropil)uree.

35 O soluție de 3S-[N,N-bis(fenilmetil)amino]-1-(2-metilpropil)amino-4-fenilbutan-2R-ol
(446,0 g, 1,1 mol), din exemplul 4, în tetrahidrofuran (6 l) (sau acetat de etil), s-a răcit la 8°C.
37 S-a adăugat la soluția de amină *t*-butil-izocianat (109,5 g, 1,1 mol), cu o pâlnie de picurare,
cu un debit astfel încât să se mențină temperatura între 10 și 12°C (timp de adăugare:
39 aproximativ 10 min). S-a oprit răcirea externă și reacția s-a încălzit la 18°C, după 30 min.
Soluția s-a transferat direct din reactor în balonul unui rotaevaporator (10 l), printr-un tub de
41 teflon, folosind vid și apoi s-a concentrat. Balonul s-a încălzit într-o baie de apă la 50°C, timp
de 2 h, timp în care a distilat solventul. Reziduul maro s-a dizolvat în acetat de etil (3 L), s-a
43 spălat cu soluție apoasă 5% de acid citric (1 x 1.2L), apă (2 x 500 ml), saramură (1 x 400 ml),
s-a uscat pe sulfat de magneziu (200 g) și s-a filtrat. Volumul soluției produsului s-a redus
45 la 671 ml, timp de 2 h, pe un rotaevaporator la 50°C. Concentratul s-a agitat și diluat cu 1,6 l
hexan. Amestecul s-a răcit la 12°C și s-a agitat 15 h. Cristalele produsului s-au izolat prin fil-
47 trare, s-au spălat cu 10% acetat de etil/hexan (1 x 500 ml), hexan (1 x 200 ml) și s-au uscat
sub vid (2 mm), la 50°C, timp de o oră, cu obținerea a 248 g de N-[3S-[N,N-bis(fenilmetil)

RO 120135 B1

amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetilet)-N-(2-metilpropil)-uree. Lichidul mumă și apele de spălare s-au combinat și s-au concentrat pe un rotaevaporator, cu obținerea a 270 g ulei maro. Acest material s-a dizolvat în acetat de etil (140 ml) la 50°C și s-a diluat cu hexan (280 ml) și s-a însămânțat cu cristale de produs (20 mg). Amestecul s-a răcit într-o baie cu gheață și s-a agitat timp de 1 h. Solidul s-a izolat prin filtrare, s-a spălat cu 10% acetat de etil/hexan (1 x 200 ml) și s-a uscat sub vid (2 mm) la 50°C, timp de 1 h, cu obținerea a 55,7 g de 11 (randament global 49%), punct de topire 126°C; $[\alpha]_D^{25} = -59,0^\circ$ (c = 1,0, CH₂Cl₂), TLC: Rf 0,31 (silicagel gel, 25% acetat de etil/hexan).

O probă analitică din diastereoizomerul minoritar, N-[3S-[N,N-bis(fenilmetil)-amino]-2S-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetilet)-N-(2-metilpropil)uree s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (10...15% acetat de etil/hexan), într-un experiment anterior și s-a caracterizat.

Exemplul 7. *N-[3S-[N,N-bis(fenilmetil)amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetilet)-N-(3-metilbutil)uree.*

Produsul brut, din exemplul 5, a reacționat cu *t*-butilizocianat prin metoda din exemplul 6, pentru a prepara N-[3S-[N,N-bis(fenilmetil)amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetilet)-N-(3-metilbutil)uree și N-[3S-[N,N-bis(fenilmetil)-amino]-2S-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetilet)-N-(3-metilbutil)uree, cu randamente comparabile celor din exemplul 6.

Exemplul 8. *N-[3S-amino-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetilet)-N-(2-metilpropil)-uree.*

N-[3S-[N,N-bis(fenilmetil)amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetilet)-N-(2-metilpropil)ureea (125,77 g, 0,244 moli), din exemplul 6, s-a dizolvat în etanol (1,5 l) (sau metanol) și s-a adăugat la soluție, sub azot, 20% hidroxid de paladiu pe cărbune (18,87 g) (sau 4% paladiu pe cărbune). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei, sub atmosferă de hidrogen la 4,08 at, timp de aproximativ 8 h. Catalizatorul s-a îndepărtat prin filtrare și filtratul s-a concentrat cu obținerea a 85 g N-(3S-amino-2R-hidroxi-4-fenilbutil)-N'-(1,1-dimetilet)-N-(2-metilpropil)uree, sub forma unui ulei incolor.

Exemplul 9. *N-[3S-Amino-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetilet)-N-(3-metilbutil)uree.*

N-[3S-[N,N-bis(fenilmetil)amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetilet)-N-(3-metilbutil)ureea, din exemplul 7, s-a hidrogenat prin metoda din exemplul 8, pentru a prepara N-(3S-amino-2R-hidroxi-4-fenilbutil)-N'-(1,1-dimetilet)-N-(3-metilbutil)uree, cu randamente comparabile celor din exemplul 8.

Exemplul 10. *N-benzil-L-fenilalaninol.*

Metoda 1.

L-fenilalaninolul (89,51 g, 0,592 moli) s-a dizolvat în 375 ml metanol, sub atmosferă inertă, s-au adăugat 35,52 g (0,592 moli) acid acetic glacial și 50 ml metanol, urmat de o soluție de 62,83 g (0,592 moli) benzaldehidă în 100 ml metanol. Amestecul s-a răcit la aproximativ 15°C și s-a adăugat, în aproximativ 40 min, o soluție de 134,6 g (2,14 moli) cianborohidru de sodiu, în 700 ml metanol, menținând temperatura între 15 și 25°C. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei, timp de 18 h. Amestecul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a repartizat între 1 l de soluție hidroxid de amoniu 2M și 2 l eter. Stratul de eter s-a spălat cu 1 l de soluție de hidroxid de amoniu 1M, de două ori cu 500 ml apă, 500 ml saramură și s-a uscat pe sulfat de magneziu, timp de 1 h. Stratul de eter s-a filtrat, concentrat sub presiune redusă și produsul solid brut s-a recristalizat din 110 ml acetat de etil și 1,3 l hexan, cu obținerea a 115 g (randament 81%) N-benzil-L-fenilalaninol, sub formă de solid alb.

RO 120135 B1

1 *Metoda 2.*

2 L-fenilalaninolul (5 g, 33 mmoli) și 3,59 g (33,83 mmoli) de benzaldehidă s-au dizolvat
3 în 55 ml etanol, sub atmosferă inertă, într-un amestecător Parr, și amestecul s-a încălzit la
4 60°C, timp de 2,7 h. Amestecul s-a răcit la aproximativ 25°C și s-au adăugat 0,99 g platină
5 pe cărbune 5% și amestecul s-a hidrogenat la 4,08 at de hidrogen și 40°C, timp de 10 h.
6 Catalizatorul s-a separat prin filtrare, produsul s-a concentrat sub presiune redusă și pro-
7 dusul solid brut s-a recristalizat din 150 ml heptan, obținându-se 3,83 g (randament 48%) N-
8 benzil-L-fenilalaninol, sub forma unui solid alb.

9 **Exemplul 11.** *N-(t-butoxicarbonil)-N-benzil-L-fenilalaninol.*

10 N-benzil-L-fenilalaninolul (2,9 g, 12 mmoli), din exemplul 10, s-a dizolvat în 3 ml trietil-
11 amină și s-au adăugat 27 ml metanol și 5,25 g (24,1 mmoli) *di-terț*-butil *di*-carbonat.
12 Amestecul s-a încălzit la 60°C, timp de 35 min și s-a concentrat sub presiune redusă.
13 Reziduul s-a dizolvat în 150 ml acetat de etil și s-a spălat de două ori cu 10 ml acid clorhidric
14 diluat rece (0...5°C)(pH=2,5 la 3), 15 ml apă, 10 ml de saramură, s-a uscat pe sulfat de mag-
15 neziu, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul uleios brut s-a purificat prin
16 cromatografie pe silicagel (acetat de etil: hexan, 12:3 ca solvent de eluare), obținându-se
17 3,98 g (randament 97%) ulei incolor.

18 **Exemplul 12.** *N-(t-butoxicarbonil)-N-benzil-L-fenilalaninal.*

19 *Metoda 1.*

20 La o soluție formată din 0,32 g (0,94 mmoli) N-(t-butoxicarbonil)-N-benzil-L-fenil-
21 alaninol, din exemplul 11, în 2,8 ml toluen, s-au adăugat 2,4 mg (0,015 mmoli) 2,2,6,6-tetra-
22 metil-1-piperidiniloxi, radical liber (TEMPO), 0,1 g (0,97 mmoli) bromură de sodiu, 2,8 ml
23 acetat de etil și 0,34 ml apă. Amestecul s-a răcit la 0°C și s-a adăugat treptat, timp de 30 min,
24 o soluție apoasă de 4,2 ml decolorant care conține 0,23 g (3,0 ml, 2.738 mmoli) bicarbonat
25 de sodiu. Amestecul s-a agitat la 0°C timp de 10 min. S-au făcut trei adăugări (0,4 ml fiecare)
26 de decolorant, urmate de agitare, timp de 10 min, după fiecare adăugare, pentru a consuma
27 tot materialul inițial. Amestecul bifazic s-a lăsat să se separe. Stratul apos s-a extras de două
28 ori cu 8 ml toluen. Straturile organice combinate s-au spălat cu 1,25 ml soluție conținând
29 0,075 g iodură de potasiu, bisulfat de sodiu (0,125 g) și apă (1,1 ml), 1,25 ml soluție apoasă
30 10% de tiosulfat de sodiu, 1,25 ml tampon fosfat cu pH=7 și 1,5 ml saramură. Soluția
31 organică s-a uscat pe sulfat de magneziu, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă,
32 obținându-se 0,32 g (randament 100%) N-(t-butoxicarbonil)-N-benzil-L-fenilalaninal.

33 *Metoda 2.*

34 La o soluție de 2,38 g (6,98 mmoli) N-(t-butoxicarbonil)-N-benzil-L-fenilalaninol, din
35 exemplul 11, în 3,8 ml (27,2 mmoli) trietilamină la 10°C, s-a adăugat o soluție de 4,33 g (27,2
36 mmoli) complex trioxid de sulf piridină, în 17 ml dimetilsulfoxid. Amestecul s-a încălzit la
37 temperatura camerei și s-a agitat timp de o oră. S-a adăugat apa (16 ml) și amestecul s-a
38 extras cu 20 ml acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu 20 ml acid citric 5%, 20 ml apă,
39 20 ml saramură, s-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a filtrat. Filtratul s-a concentrat sub
40 presiune redusă, obținându-se 2,37 g (randament 100%) N-(t-butoxicarbonil)-N-benzil-L-
41 fenilalaninal.

42 **Exemplul 13.** *N,αS-bis(fenilmetil)-N-(t-butoxicarbonil)-2S-oxiranmetanamină.*

43 *Metoda 1.*

44 O soluție formată din 2,5 g (7,37 mmoli) N-(t-butoxicarbonil)-N-benzil-L-fenilalaninal,
45 din exemplul 12, și 0,72 ml cloriodometan în 35 ml THF s-a răcit la -78°C. S-au adăugat
46 treptat 4,64 ml de soluție de *n*-butilitiu (1,6 M în hexan, 7,42 mmoli), menținând temperatura
47 sub -70°C. Amestecul s-a agitat timp de 10 min, între -70 la -75°C. S-au adăugat succesiv
48 două porții suplimentare de 0,22 ml cloriodometan și 1,4 ml *n*-butilitiu și amestecul s-a

RO 120135 B1

agitat timp de 10 min, între -70 și -75°C, după fiecare adăugare. S-au adăugat succesiv patru 1
porții suplimentare a 0,11 ml cloriodometan și 0,7 ml *n*-butillitiu și amestecul s-a agitat timp
de 10 min, între -70 și -75°C, după fiecare adăugare. Amestecul s-a încălzit la temperatura 3
camerei, timp de 3,5 h. Produsul s-a stins sub 5°C, cu 24 ml apă răcită cu gheață. S-au se-
parat straturile și stratul apos s-a extras de două ori cu 30 ml acetat de etil. Straturile orga- 5
nice combinate s-au spălat de trei ori cu 10 ml apă, apoi cu 10 ml saramură. S-au uscat pe
sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă, obținându-se 2,8 g ulei brut 7
galben. Acest ulei brut (randament >100%) este un amestec de epoxizi diastereomerici
N,αS-*bis*(fenilmetil)-N-(*t*-butoxicarbonil)-2S-oxiranmetanamină și N,αS-*bis*(fenilmetil)-N-(*t*- 9
butoxicarbonil)-2R-oxiranmetanamină. Amestecul brut s-a folosit direct în etapa următoare
fără altă purificare. 11

Metoda 2.

La o suspensie de 2,92 g (13,28 mmoli) iodură de trimetilsulfoxoniu în 45 ml aceto- 13
nitril, s-au adăugat 1,49 g (13,28 mmoli) *t*-butoxid de potasiu. S-a adăugat o soluție de 3,0
g (8,85 mmoli) N-(*t*-butoxicarbonil)-N-benzil-L-fenilalaninal din exemplul 12, în 18 ml 15
acetonitril și amestecul s-a agitat la temperatura camerei, timp de o oră. Amestecul s-a diluat
cu 150 ml apă și s-a extras de două ori cu 200 ml acetat de etil. Straturile organice s-au com- 17
binat și spălat cu 100 ml apă, 50 ml saramură, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-a
concentrat sub presiune redusă, obținându-se 3,0 g ulei galben brut. Produsul brut s-a puri- 19
ficat prin cromatografie pe silicagel (solvent de eluție acetat de etil/hexan: 1:8), obținându-se
1,02 g (randament 32,7%) amestec al celor doi diastereomeri N,αS-*bis*(fenilmetil)-N-(*t*- 21
butoxicarbonil)-2S-oxiranmetanamină și N,αS-*bis*(fenilmetil)-N-(*t*-butoxi-carbonil)-2R-oxiran-
metanamină. 23

Metoda 3.

La o suspensie de 0,90 g (4,42 mmoli) iodură de trimetilsulfoni în 18 ml acetonitril, 25
s-au adăugat 0,495 g (4,42 mmoli) *t*-butoxid de potasiu. S-a adăugat o soluție de 1,0g (2,95
mmoli) N-(*t*-butoxicarbonil)-N-benzil-L-fenilalaninal din exemplul 12, în 7 ml acetonitril și 27
amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră. Amestecul s-a diluat cu 80 ml apă
și s-a extras de două ori cu 80 ml acetat de etil. Straturile organice s-au combinat și spălat 29
cu 100 ml apă, 30 ml saramură, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat
sub presiune redusă, obținându-se 1,04 g ulei galben brut. Produsul brut a fost un amestec 31
a doi diastereomeri N,αS-*bis*(fenilmetil)-N-(*t*-butoxicarbonil)-2S-oxiranmetanamină și N,αS-
bis(fenilmetil)-N-(*t*-butoxicarbonil)-2R-oxiranmetanamină. 33

Exemplul 14. 3S-[N-(*t*-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-1-(2-metilpropil)amino-4- 35
fenilbutan-2R-ol.

La o soluție formată din 500 mg (1,42 mmoli) epoxid brut, din exemplul 13, în 0,98 ml 37
izopropanol, s-au adăugat 0,71 ml (7,14 mmoli) izobutilamină. Amestecul s-a încălzit la reflux
la 85 până la 90°C, timp de 1,5 h. Amestecul s-a concentrat sub presiune redusă și produsul 39
uleios s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (solvent de eluție cloroform:metanol,
100:6), obținându-se 330 mg de 3S-[N-(*t*-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-1-(2-metil- 41
propil)amino-4-fenilbutan-2R-ol, sub forma unui ulei incolor (randament 54,4%). S-a separat,
de asemenea, și 3S-[N-(*t*-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-1-(2-metilpropil)amino-4-fenil- 43
butan-2S-ol. Când s-a folosit ca materie primă, N,αS-*bis*(fenilmetil)-[N-(*t*-butoxicarbonil)-2S-
oxiranmetanamină pură, s-a izolat după purificare prin cromatografie 3S-[N-(*t*-butoxicarbonil)- 45
N-(fenilmetil)amino]-1-(2-metilpropil)amino-4-fenilbutan-2R-ol, cu un randament de 86%.

RO 120135 B1

1 **Exemplul 15.** *N-[3S-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-(2-metilpropil)uree.*

3 La o soluție formată din 309 mg (0,7265 mmoli) de 3S-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-1-(2-metilpropil)amino-4-fenilbutan-2R-ol, din exemplul 14, în 5 ml THF, s-au adăugat 0,174 ml (1,5 mmoli) *t*-butilizocianat. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei, timp de 1,5 h. Produsul s-a concentrat sub presiune redusă, obținându-se 350 mg (randament 92%), sub forma unui solid alb. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (solvenți de eluare acetat de etil/hexan.1:4), obținându-se 324 mg N-[3S-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)-amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-(2-metilpropil)uree, sub forma unui solid alb (randament 85,3%).

11 **Exemplul 16.** *3S-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-2S-hidroxi-4-fenilbutironitril.*

13 O soluție formată din 7,0 g (20,65 mmoli) de N-(t-butoxicarbonil)-N-benzil-L-fenilalaninal, din exemplul 12, în 125 ml THF, s-a răcit la -5°C. S-a adăugat, timp de 40 min, o soluție de 12,96 g bisulfid de sodiu în 68 ml apă, menținând temperatura sub 5°C. Amestecul s-a agitat timp de 3 h, la 0 până la 5°C. S-a adăugat o cantitate suplimentară de 1,4 g bisulfid de sodiu și amestecul s-a agitat încă două ore. S-a adăugat cianură de sodiu (3,3 g, 82,56 mmoli) la produsul bisulfid, la 0...5°C și amestecul s-a agitat la temperatura camerei, timp de 16 h. Amestecul bifazic s-a extras cu 150 ml acetat de etil. Stratul apos s-a extras de două ori, de fiecare dată cu 100 ml acetat de etil. Straturile organice combinate s-au spălat de două ori cu 30 ml apă, de două ori cu 25 ml saramură, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă, obținându-se 7,5 g (randament 100% al ambilor diastereomeri). Uleiul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (solvenți de eluție: acetat de etil/hexan 1:4), obținându-se 3S-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-2S-hidroxi-4-fenilbutironitril ca diastereomer majoritar, care a eluat mai târziu și 0,73 g (randament 9,6%) 3S-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutironitril ca diastereomer minoritar. Randamentele combinate ale ambilor izomeri ai cianhidrinelor este de 85,6%.

29 **Exemplul 17.** *3S-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-1-amino-4-fenilbutan-2R-ol.*

31 La o soluție formată din 205,5 mg (0,56 mmoli) 3S-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-2S-hidroxi-4-fenilbutironitril, din exemplul 16, în 4 ml THF, s-au adăugat 2,4 ml soluție de boran în THF (1,0M, 4 mmoli). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei, timp de 30 min. S-a adăugat o cantitate suplimentară de 1,4 ml boran în THF și amestecul s-a agitat încă 30 min. Amestecul s-a răcit la 0°C și, treptat, s-au adăugat 2,0 ml apă rece (0...5°C). Amestecul s-a încălzit la temperatura camerei și s-a agitat 30 min. Produsul s-a extras de două ori cu 30 ml acetat de etil. Straturile organice s-au combinat și spălat cu 4 ml apă, 4 ml saramură, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă, obținându-se 200 mg 3S-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-1-amino-4-fenilbutan-2R-ol, sub forma unui solid alb (randament 96,4%).

41 **Exemplul 18.** *3S-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-1-(2-metilpropil)amino-4-fenilbutan-2R-ol.*

43 La o soluție formată din 2,41 g (6,522 mmoli) 3S-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-1-amino-4-fenilbutan-2R-ol, din exemplul 17, în 40 ml metanol, s-au adăugat 0,592 ml (6,522 mmoli) izobutiraldehidă și 0,373 ml (6,522 mmoli) acid acetic. Amestecul s-a agitat timp de 10 min. S-a adăugat cianborohidruură de sodiu (1,639g, 26 mmoli) și amestecul s-a agitat timp de 16 h, la temperatura camerei. Amestecul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a separat cu 150 ml acetat de etil și 50 ml hidroxid de amoniu 1,5 M. Stratul organic s-a

RO 120135 B1

spălat de două ori cu 20 ml apă, de două ori cu 20 ml saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat, obținându-se un ulei galben. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (solvenți de eluare: cloroform:metanol, 100:6), obținându-se 2,326 g 3S-[N-(*t*-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-1-(2-metil-propil)amino-4-fenilbutan-2R-ol, sub forma unui ulei incolor (randament 88,8%).

Exemplul 19. *N*-[3S-[N-(*t*-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-(2-metilpropil)uree.

La o soluție formată din 309 mg (0,7265 mmoli) 3S-[N-(*t*-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-1-(2-metilpropil)amino-4-fenilbutan-2R-ol, din exemplul 18, în 5 ml THF, s-au adăugat 0,174 ml (1,5 mmoli) *t*-butilizocianat. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei, timp de 1,5 h. Produsul s-a concentrat sub presiune redusă, obținându-se 350 mg (randament 92%) sub forma unui solid brut de culoare albă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (solvenți de eluție acetat de etil/hexan: 1:4), obținându-se 324 mg N-[3S-[N-(*t*-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-(2-metilpropil)uree sub forma unui solid alb (randament 85,3%).

Exemplul 20. *N*-[3S-[N-(fenilmetil)amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-(2-metilpropil)uree.

La o soluție formată din 210 mg (0,4 mmoli) N-[3S-N-(*t*-butoxicarbonil)-N-(fenilmetil)amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-(2-metilpropil)uree, din exemplul 19, în 5,0 ml THF, s-au adăugat 5 ml acid clorhidric 4N. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei, timp de două ore. S-au îndepărtat solvenții sub presiune redusă, obținându-se 200 mg (100%) N-[3S-[N-(fenilmetil)amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-(2-metilpropil)uree sub forma unui solid alb.

Exemplul 21. *N*-[3S-amino-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-(2-metilpropil)uree

La o soluție formată din 200 mg (0,433 mmoli) de N-[3S-N-(fenilmetil)amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-(2-metilpropil)uree, din exemplul 20, în 7 ml etanol 3A, s-au adăugat 0,05 g 20% paladiu pe cărbune. Amestecul s-a hidrogenat la 40°C, timp de 1,8 h, la 0,34 at, urmat de hidrogenare la 4,08 at, la temperatura camerei, timp de 22 h. Catalizatorul s-a filtrat și solventul și produsul secundar s-au îndepărtat sub presiune redusă, obținându-se 150 mg (randament 93,4%) N-[3S-amino-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-(2-metilpropil)-uree sub forma unui solid alb.

Exemplul 22. 3S-[N-(*t*-butoxicarbonil)amino-4-fenilbutan-1,2R-diol.

La o soluție formată din 1 (3,39 mmoli) de acid 2S-(N-*t*-butoxicarbonil)amino-1S-hidroxi-3-fenilbutanoic (accesibil comercial de la Nippon Kayaku, Japonia), în 50 ml THF, la 0°C, s-au adăugat 50 ml soluție de complex boran-THF (lichid, 1,0 M în THF), menținând temperatura sub 5°C. Amestecul de reacție s-a încălzit la temperatura camerei și s-a agitat timp de 16 h. Amestecul s-a răcit la 0°C și, treptat, s-au adăugat 20 ml apă, pentru a descompune excesul de BH₃ și pentru a stinge amestecul de produs, menținând temperatura sub 12°C. Amestecul stins s-a agitat 20 min și s-a concentrat sub presiune redusă. Amestecul produsului s-a extras de trei ori cu 60 ml acetat de etil. Straturile organice s-au combinat și spălat cu 20 ml apă, 25 ml soluție saturată de clorură de sodiu și s-au concentrat sub presiune redusă, obținându-se 1,1 g ulei brut. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (solvenți de eluție cloroform/metanol, 10:6), obținându-se 900 mg 3S-[N-(*t*-butoxicarbonil)-amino-4-fenilbutan-1,2R-diol sub forma unui solid alb.

RO 120135 B1

1 **Exemplul 23.** *Toluensulfonat de 3S-(N-t-butoxicarbonil)amino - 2R-hidroxi-4-fenil-*
2 *but-1-il.*

3 La o soluție formată din 744,6 g (2,65 mmoli) de 3S-(N-t-butoxi-carbonil)amino-4-
4 fenilbutan-1,2 R-diol din exemplul 22, în 13 ml piridină, la 0°C, s-au adăugat, într-o singură
5 porție, 914 mg clorură de toluensulfonil. La amestecul de reacție, s-a adăugat un amestec
6 format din 6,5 ml acetat de etil și 15 ml soluție apoasă 5% de bicarbonat de sodiu și s-a
7 agitat 5 min. Amestecul obținut s-a extras de trei ori cu 50 ml acetat de etil. Straturile
8 organice s-au combinat și spălat cu 15 ml apă, 10 ml soluție saturată de clorură de sodiu și
9 s-au concentrat sub presiune redusă, obținându-se 1,1 g solid galben dens. Produsul brut
10 s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (solvenți de eluție : acetat de etil : hexan 1:3),
11 obținându-se 850 mg (randament 74%) 3S-(N-t-butoxicarbonil)amino-2R-hidroxi-4-fenilbut-1-
12 il toluensulfonat sub formă de solid alb.

13 **Exemplul 24.** *3S-[N-(t-butoxicarbonil)amino] - 1- (2-metilpropil)amino-4-fenilbutan-*
14 *2R-ol.*

15 La o soluție formată din 90 mg (0,207 mmoli) 3S-(N-t-butoxicarbonil)amino-2R-
16 hidroxi-4-fenilbutan-1-il toluensulfonat din exemplul 23, în 0,143 ml izopropanol și 0,5 ml
17 toluen, s-au adăugat 0,103 ml (1,034 mmoli) izobutilamină. Amestecul s-a încălzit la
18 80...85°C și s-a agitat, timp de 1,5 h. Amestecul s-a concentrat sub presiune redusă, la
19 40...50°C și s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (solvenți de eluție : cloroform : metan-
20 ol, 10:1), obținându-se 54,9 (randament 76,8%) g 3S-[N-(t-butoxicarbonil)amino]-1-(2-
21 metilpropil)amino-4-fenilbutan-2R-ol sub forma unui solid alb.

22 **Exemplul 25.** *N-[3S-[N-(t-butoxicarbonil)amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetil-*
23 *etil)-N-(2-metilpropil)uree.*

24 La o soluție formată din 0,1732 g (0,516 mmoli) de 3S-[N(t-butoxicarbonil)-amino]-1-
25 (2-metilpropil)amino-4-fenilbutan-2R-ol, din exemplul 24, în 5 ml acetat de etil, la 0°C, s-au
26 adăugat 1,62 ml (12,77 mmoli) t-butilizocianat și amestecul s-a agitat o oră. Produsul s-a
27 concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (solvenți de
28 eluare cloroform/metanol, 100:1,5), cu obținerea a 96 mg (randament 42,9 %) N-[3S-[N-(t-
29 butoxicarbonil)amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-(2-metilpropil)uree, sub
30 forma unui solid alb.

31 **Exemplul 26.** *N-[3S-amino-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-(2-metilpro-*
32 *pil)-uree.*

33 La o soluție de 10 mg (0,023 mmoli) de N-[3S-[N-(t-butoxicarbonil)amino]-2R-hidroxi-
34 4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-(2-metilpropil)uree, din exemplul 27, în 1 ml metanol, la 0°C,
35 s-au adăugat 1,05 ml acid clorhidric 4M în metanol și amestecul s-a agitat la temperatura
36 camerei, timp de 45 min. Produsul s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduuul s-a dizolvat
37 în 5 ml metanol și s-a concentrat sub presiune redusă. Această operație s-a repetat de trei
38 ori, pentru a îndepărta apa din produs, după care s-au obținut 8,09 mg (95,2% randament)
39 sare clorhidrat de N-[3S-amino-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-(2-metilpropil)-
40 uree, sub formă de solid alb.

41 **Exemplul 27.** *3S-(N,N-dibenzil)amino-2S-hidroxi-4-fenilbutironitril, O-trimetilsilil eter.*

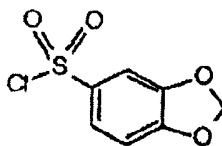
42 La o soluție de 24,33 g (73,86 mmoli) de 2S-(N,N-dibenzil)amino-3-fenilpropanal în
43 740 ml clorură de metilen anhidră la -20°C, sub atmosferă de azot, s-au adăugat 11,8 ml (8,8
44 g, 88,6 mmoli) trimetilsililcianură, apoi 19,96 (88,6 mmoli) bromură de zinc anhidră. După 4 h,
45 la -15°C, și 18 h, la temperatura camerei, s-a îndepărtat solvenul sub presiune redusă, s-a
46 adăugat acetat de etil, s-a spălat cu apă, saramură, s-a uscat pe sulfat de magneziu, s-a
47 filtrat și s-a concentrat, obținându-se 31,3 g ulei brun, care s-a identificat a fi un amestec
48 95:5 3S-(N,N-dibenzil)amino-2S-hidroxi-4-fenilbutironitril, O-trimetilsilil eter, m/e=429 (M+H)
49 și respectiv 3S-(N,N-dibenzil)amino-2S-hidroxi-4-fenilbutironitril, O-trimetil-silil eter.

RO 120135 B1

- Exemplul 28.** 3S-(N,N-dibenzil)amino-2S-hidroxi-4-fenilbutironitril. 1
- O soluție de 10,4 g (24,3 mmoli) de amestec brut de 3S-(N,N-dibenzil)amino-2S-hidroxi-4-fenilbutironitril, O-trimetilsilil eter, și 3S-(N,N-dibenzil)amino-2R-hidroxi-4-fenilbutironitril, O-trimetilsilil eter, din exemplul 27, în 40 ml metanol, s-au adăugat 220 ml acid clorhidric 1N, cu agitare intensă. Solidul rezultat s-a colectat, dizolvat în acetat de etil, s-a spălat cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu, saramură, s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru, s-a filtrat și s-a concentrat, obținându-se 8,04 g produs brut. Acesta s-a recristalizat din acetat de etil și hexan, obținându-se 3S-(N,N-dibenzil)amino-2S-hidroxi-4-fenilbutironitril, m/e=357(M+H). 3 5 7 9
- Exemplul 29.** 3S-(N,N-dibenzil)amino-2R-hidroxi-4-fenilbutilamină. 11
- Metoda 1.* 13
- O soluție de 20,3 g (47,3 mmoli) de amestec brut 95:5 de 3S-(N,N-dibenzil)-amino-2S-hidroxi-4-fenilbutironitril, O-trimetilsilil eter, și 3S-(N,N-dibenzil)amino-2R-hidroxi-4-fenilbutironitril, O-trimetilsilil eter, din exemplul 27, în 20 ml dietil eter anhidru, s-au adăugat, la 71 ml (71 mmoli) de soluție 1M de hidrură litiu aluminiu în dietil eter, la reflux. După adăugare, reacția s-a refluxat, timp de o oră, s-a răcit la 0°C și s-a stins prin adăugarea treptată a 2,7 ml apă, 2,7 ml soluție apoasă 15% de hidroxid de sodiu și 8,1 ml apă. Solidele rezultate au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul s-a spălat cu apă, saramură, s-a uscat pe sulfat de magneziu, s-a filtrat și s-a concentrat, cu obținerea a 13,8 g material brut, care s-a recristalizat din tetrahidrofuran și izooctan, cu obținerea a 10,6 g 3S-(N,N-dibenzil)-amino-2R-hidroxi-4-fenilbutilamină, punct de topire 46...49°C, m/e=361 (M+H), care a fost contaminat cu aproximativ 2% 3S-(N,N-dibenzil)amino-2S-hidroxi-4-fenilbutilamină. 15 17 19 21
- Metoda 2.* 23
- La 15,6 ml (60,4 mmoli) de 70% hidrură de sodiu bis(metoxietoxi)aluminiu în toluen, s-au adăugat 15 ml toluen anhidru și apoi, după răcire la 0°C, s-a adăugat o soluție de 20,0 g (46 mmoli) amestec brut 95:5 de 3S-(N,N-dibenzil)-amino-2S-hidroxi-4-fenilbutironitril, O-trimetilsilil eter, și 3S-(N,N-dibenzil)amino-2R-hidroxi-4-fenilbutironitril, O-trimetilsilil eter, din exemplul 27, în 10 ml toluen anhidru, la un debit astfel încât să se mențină temperatura sub 15°C. După 2,5 h, la temperatura camerei, reacția s-a stins prin adăugarea treptată a 200 ml soluție apoasă 5% de hidroxid de sodiu. Soluția s-a diluat cu acetat de etil, s-a spălat cu 5% hidroxid de sodiu, soluție de tartrat de sodiu, saramură, s-a uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și s-a concentrat, cu obținerea a 16,6 g produs brut, care a fost evaluat prin HPLC și s-a găsit că are un conținut de 87% 3S-(N,N-dibenzil)amino-2R-hidroxi-4-fenilbutilamină. 25 27 29 31 33
- Exemplul 30.** N-[3S-(N,N-Dibenzil)amino-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-(3-metilbutil)uree. 35
- Etapa 1.* La o soluție de 1,0 g (2,77 mmoli) de 3S-(N,N-dibenzil)amino-2R-hidroxi-4-fenilbutilamină din exemplul 29, în 4,6 ml etanol, s-au adăugat 0,3 ml (0,24g, 2,77 mmoli) izovaleraldehidă. După o oră la temperatura camerei, a fost îndepărtat etanolul sub presiune redusă, s-au adăugat 4 ml acetat de etil și soluția s-a purjat cu azot. La soluție, s-au adăugat 360 mg catalizator 5% platină pe cărbune, soluția s-a purjat cu 2,72 at de hidrogen și apoi s-a menținut la 2,72 at de hidrogen, timp de 20 h. Soluția s-a purjat cu azot, catalizatorul s-a îndepărtat prin filtrare și solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă până la obținerea a 473 mg produs brut. 37 39 41 43
- Etapa 2.* Produsul brut din etapa A s-a dizolvat direct în 5,4 ml acetat de etil și s-au adăugat 109 mg (1,1 mmoli) *terț*-butil izocianat. După o oră la temperatura camerei, soluția s-a spălat cu 5% acid citric, saramură, s-a uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și s-a concentrat, cu obținerea a 470 mg produs brut. Produsul brut s-a recristalizat din acetat de etil și izooctan, cu obținerea a 160 mg N-[3S-(N,N-dibenzil)amino-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-(3-metilbutil)-uree, punct de topire 120,4...121,7°C. m/e=530 (M+H). 45 47 49

RO 120135 B1

1 **Exemplul 31.** Prepararea clorurii de 1,3-benzodioxol-5-sulfonil.



9 *Metoda 1.*

11 La o soluție de 4,25 g N,N-dimetilformamidă anhidră la 0°C, sub azot, s-au adăugat
12 7,84 g clorură de sulfură, după care s-a format un solid. După agitare timp de 15 min, s-au
13 adăugat 6,45 g 1,3-benzodioxol și amestecul s-a încălzit la 100°C, timp de 2 h. Reacția s-a
14 răcit, s-a turnat în apă cu gheață, s-a extras cu clorură de metilen, s-a uscat pe sulfat de
15 magneziu, s-a filtrat și s-a concentrat, cu obținerea a 7,32 g material brut, sub formă de ulei
16 negru. Acesta s-a cromatografiat pe silicagel, folosind 20% clorură de metilen /hexan, cu
17 obținerea a 1,9 g clorură de (1,3-benzodioxol-5-il)sulfonil.

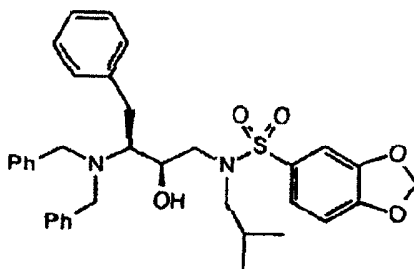
17 *Metoda 2.*

19 Într-un balon de 22 l cu fund rotund, prevăzut cu agitator mecanic, refrigerent de
20 răcire, manta de încălzire și pâlnie de egalizare a presiunii, s-a adăugat complex trioxid de
21 sulf DMF (2778 g, 18,1 moli). S-a adăugat apoi di-cloroetan (4 l) și s-a început agitarea. S-a
22 adăugat apoi 1,3-benzodioxol (1905 g, 15,6 moli) prin pâlnia de picurare, timp de 5 min.
23 Temperatura s-a ridicat apoi la 75°C și s-a menținut 22 h (RMN a indicat că reacția a fost
24 completă după 9 h). Amestecul de reacție s-a răcit la 26°C și s-a adăugat clorură de oxalil
25 (2290 g, 18,1 moli), la un debit astfel încât să se mențină temperatura sub 40°C (1,5 h).
26 Amestecul s-a încălzit la 67°C, timp de 5 h, urmat de răcire la 16°C, cu o baie cu gheață.
27 Reacția s-a stins cu apă (5 l), la un debit care a permis menținerea temperaturii sub 20°C.
28 După terminarea adăugării apei, amestecul s-a agitat 10 min. S-au separat straturile și stratul
29 organic s-a spălat din nou de două ori cu apă (5 l). Stratul organic s-a uscat cu sulfat de
30 magneziu (500 g) și s-a filtrat, pentru îndepărtarea agentului de uscare. Solventul s-a
31 îndepărtat sub vid la 50°C. Lichidul cald rezultat a fost lăsat să se răcească când a început
32 formarea unui solid. După o oră, solidul s-a spălat cu hexan (400 ml), s-a filtrat și s-a uscat
33 cu obținerea clorurii de sulfonil dorite (2823 g). Hexanul de spălare s-a concentrat și solidul
34 rezultat s-a spălat cu 400 ml hexan, cu obținerea unei cantități suplimentare de clorură de
35 sulfonil (464 g). Randamentul total a fost 3287g (95,5% raportat la 1,3-benzodioxol).

35 *Metoda 3.*

37 Clorura de 1,4-henzdioxan-6-sulfonil s-a preparat conform procedurii descris în EP
38 583960, inclus în prezenta descriere ca referință.

39 **Exemplul 32.** Prepararea 1-[N-[(1,3-benzodioxol-5-il)sulfonil]-N-(2-metilpropil)amino]-
40 3(S)-[bis(fenilmetil)amino]-4-fenil-2 (R)-butanolului.

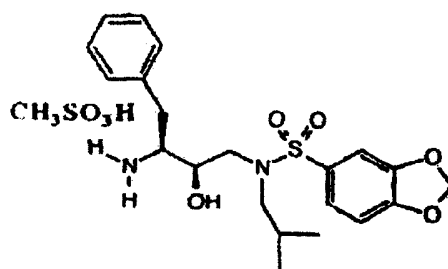


RO 120135 B1

Metoda 1.

Într-un balon de 5000 ml, cu 3 gâturi, prevăzut cu agitator mecanic, s-a adăugat oxalat de N-[3(S)-[N,N-bis(fenilmetil)amino]-2(R)-hidroxi-4-fenilbutil]-N-izobutilamină (**WO 96/22275**) (354,7 g, 0,7 moli) și 1,4-dioxan (2000 ml). S-a adăugat apoi o soluție de carbonat de potasiu (241,9 g, 1,75 moli) în apă (250 ml). Amestecul heterogen rezultat s-a agitat 2 h, la temperatura camerei, după care s-a adăugat clorură de 1,3-benzodioxol-5-sulfonil (162,2 g, 0,735 moli) dizolvată în 1,4-dioxan (250 ml), timp de 15 min. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei, 18 h. S-au introdus în reactor acetat de etil (1000 ml) și apă (500 ml) și s-a continuat agitarea încă 1 h. S-a separat stratul apos și apoi s-a extras cu acetat de etil (200 ml). Straturile de acetat de etil combinate s-au spălat cu saramură 25% (500 ml) și s-au uscat pe sulfat de magneziu anhidru. După filtrarea și spălarea sulfatului de magneziu cu acetat de etil (200 ml), solventul din filtrat s-a îndepărtat sub presiune redusă, obținându-se sulfonamida dorită, sub forma unui ulei spumos, vâscos, de culoare galbenă (440,2 g randament 105%). HPLC/MS (ionizare prin pulverizare în câmp electric) (m/z 601 $[M+H]^+$).

Exemplul 33. Prepararea sării cu acid metansulfonic a 1-[N-[(1,3-benzodioxol-5-il)sulfonil]-N-(2-metilpropil)amino]-3(S)-amino-4-fenil-2(R)butanol.



Metoda 1.

1-[N-[(1,3-benzodioxol-5-il)sulfonil]-N-(2-metilpropil)amino]-3(S)-[bis(fenilmetil)amino]-4-fenil-2(R)-butanol brut (6,2 g, 0,010 moli) s-a dizolvat în metanol (40 ml). S-a adăugat apoi la soluție acid metansulfonic (0,969g, 0,010 moli) și apă (5 ml). Amestecul s-a plasat într-un vas de hidrogenare Parr de 500 ml, conținând 20% Pd(OH)₂ pe cărbune (255 mg, conținut de apă 50%). Vasul s-a plasat într-un aparat de hidrogenare și s-a purjat de 5 ori cu azot și de 5 ori cu hidrogen.

Reacția a fost lăsată să se desfășoare la 35°C, la o presiune de hidrogen de 4,284 at, timp de 18 h. S-a adăugat catalizator suplimentar (125 mg) și, după purjare, s-a continuat hidrogenarea încă 20 h. Amestecul s-a filtrat prin celite, care s-a spălat cu metanol (2x10 ml). Aproximativ o treime din metanol s-a îndepărtat sub presiune redusă. Metanolul rămas s-a îndepărtat prin distilare azeotropă cu toluen la 0,105 at. S-a adăugat toluen în porțiuni a câte 15, 10, 10 și 10 ml. Produsul cristalizat din amestec s-a filtrat și s-a spălat de două ori, cu porții a câte 10 ml toluen. Solidul s-a uscat la temperatura camerei, la 0,00131 at, timp de 6 h, cu obținerea de sare aminică (4,5 g, 84%). HPLC/M5 (ionizare prin pulverizare în câmp electric) a fost în concordanță cu produsul dorit (m/z 421 $[M+H]^+$).

Metoda 2.

Partea A. N-[3(S)-[N,N-bis(fenilmetil)amino]-2(R)-hidroxi-4-fenilbutil]-N-izo-butilamină · sare a acidului oxalic (2800 g, 5,53 moli) și THF (4 l) s-au adăugat într-un balon de 22 l, cu fund rotund, prevăzut cu agitator mecanic. S-a dizolvat carbonat de potasiu (1921 g, 13,9 moli) în apă (2,8L) și s-a adăugat la suspensia de THF. Amestecul s-a agitat apoi o oră. S-a

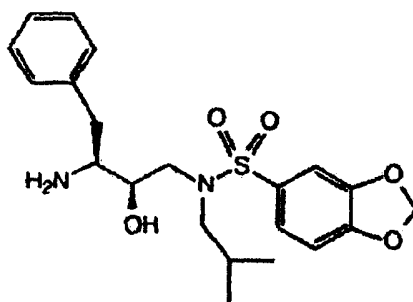
RO 120135 B1

1 dizolvat în THF (1,4 l) clorură de 1,3-benzodioxol-5-sulfonil (1281 g, 5,8 moli) și s-a adăugat
la amestecul de reacție, timp de 25 min. S-a folosit o cantitate suplimentară de 200 ml THF,
3 pentru clătirea pâlniei de picurare. Reacția s-a lăsat cu agitare timp de 14 h și apoi s-a
adăugat apă (4 l). Acest amestec s-a agitat 30 min și s-a lăsat să se separe straturile.
5 Straturile s-au îndepărtat și stratul apos s-a spălat de două ori cu THF (500 ml). Straturile de
THF combinate s-au uscat cu sulfat de magneziu (500 g), timp de o oră. Soluția s-a filtrat
7 apoi, pentru a îndepărta agentul de uscare și s-a utilizat în reacții ulterioare.

8 *Partea B.* La soluția în THF a 1-[N-[(1,3-benzodioxol-5-il)sulfonil]-N-(2-metil-propil)
9 amino]-3(S)-[bis(fenilmetil)amino]-4-fenil-2[R]-butanol brut, s-a adăugat apă (500 ml), urmată
de acid metansulfonic (531 g, 5,5 moli). Soluția s-a agitat, pentru a asigura amestecarea
11 completă și s-a introdus într-o autoclavă de 5 gallon. S-a adăugat în autoclavă, folosind THF
(500 ml), catalizator Pearlman (200 g 20% Pd(OH)₂ pe C/ 50% apă). Reactorul s-a purjat de
13 patru ori cu azot și de patru ori cu hidrogen. Reactorul s-a încărcat cu 4,08 at de hidrogen
și s-a agitat la 450 rpm. După 16 h, analiza HPLC a indicat că a fost prezentă încă o cantitate
15 mică de intermediar mono-benzil. S-a adăugat catalizator suplimentar (50g) și reacția s-a
lăsat să se desfășoare peste noapte. Soluția s-a filtrat apoi prin celite (500 g), pentru a înde-
17 părta catalizatorul și s-a concentrat sub vid în cinci porțiuni. La fiecare porție, s-a adăugat
toluen (500 ml) și s-a îndepărtat sub vid, pentru a îndepărta apa reziduală. Solidul rezultat
19 a fost împărțit în trei porțiuni și fiecare s-a spălat cu metil *t*-butil eter (2 l) și s-a filtrat.
Solventul rezidual s-a îndepărtat la temperatura camerei, într-o etuvă de vid la sub 0,00131
21 at, cu obținerea a 2714 g de sare dorită.

22 Dacă se dorește, produsul poate fi în continuare purificat, prin următorul procedeu.
23 O cantitate totală de 500 ml metanol și 170 g material de mai sus s-a încălzit la reflux până
la dizolvare completă. Soluția s-a răcit, s-au adăugat 200 ml izopropanol și apoi
25 1000...1300 ml hexan, după care a precipitat un solid alb. După răcire la 0°C, acest precipitat
a fost colectat și s-a spălat cu hexan, obținându-se 123 g material dorit. Prin acest procedeu,
27 materialul inițial, care a fost un amestec 95:5 de diastereomeri alcool, a ajuns la peste 99:1
diastereomer dorit.

29 **Exemplul 34.** Prepararea 2*R*-hidroxi-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-il)sulfonil]](2-metilpropil)-
amino]-1*S*-(fenilmetil) propilaminei.



43 *Partea A. Prepararea esterului fenilmetilic al acidului 2R-hidroxi-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-il)sulfonil]](2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil) propilcarbamic.*

45 La o soluție de 3,19 g (8,6 mmoli) de N-[3*S*-benziloxycarbonilamino-2*R*-hidroxi-4-fenil]-*N*-izobutilamină în 40 ml clorură de metilen anhidră, s-a adăugat 0,87g trietilamină.
47 Soluția s-a răcit la 0°C și s-au adăugat 1,90 g clorură de (1,3-benzodioxol-5-il)sulfonil, s-a
agitat 15 min la 0°C, apoi 17 h, la temperatura camerei. S-a adăugat acetat de etil, s-a spălat

RO 120135 B1

cu acid citric 5%, soluție saturată de bicarbonat de sodiu, saramură, s-a uscat și s-au con- 1
centrat, cu obținerea materialului brut. Acesta fost recristalizat din dietil eter/hexan, cu obți- 3
nerea esterului fenilmetilic al acidului 4,77 g 2R-hidroxi-3-[[1,3-benzo-dioxol-5-il)sulfonil](2-
metilpropil)-amino]-1S-(fenilmetil)propilcarbamic.

*Partea B. Prepararea 2R-hidroxi-3-[[1,3-benzdioxol-5-il)sulfonil][2-metil-propil) 5
amino]-1 S-(fenilmetil) propilaminei.*

O soluție formată din 4,11 g acid carbamic, ester fenilmetilic al acidului 2R-hidroxi- 7
3[[1,3-benzo-dioxol-5-il)sulfonil](2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil-carbamic, în 45
ml tetrahidrofuran și 25 ml metanol, s-a hidrogenat peste 1,1 g 10% paladiu pe cărbune, la 9
3,4 at de hidrogen, timp de 16 h. Catalizatorul s-a îndepărtat prin filtrare și filtratul s-a con-
centrat, obținându-se 1,82 g 2R-hidroxi-3-[[1,3-benzdioxol-5-il)sulfonil] (2metilpropil) amino]- 11
1S-(fenilmetil)-propilamina dorită.

Din descrierea detaliată prezentată, o persoană de specialitate înțelege carac- 13
teristicile esențiale ale invenției și fără a se depărta de spiritul și de sfera acesteia, poate
face diferite variații și modificări ale invenției, pentru a o adapta diferitelor utilizări și condiții. 15

După cum s-a descris mai sus, prezenta invenție, denumită mai sus ca sinteză *in situ*, 17
implică mai multe elemente cheie. Conform procedurii, o aminoaldehidă protejată, care
poate fi obținută prin oxidarea unui aminoalcool protejat, este introdusă într-o zonă de
amestecare menținută la o temperatură sub 0°C, în același timp, este adăugat, în zona de 19
amestecare, un flux de reactant halometil organometalic, fie adăugat separat fie obținut *in*
situ, prin reacția dintre un reactant organometalic și un dihalometan (sau un amestec de 21
dihalometani), în exces molar față de respectiva aminoaldehidă protejată, pentru contactarea
în numita zonă de amestecare cu respectiva aminoaldehidă protejată. În același timp, 23
produsul(șii) de reacție ai numitei aminoaldehyde protejate și respectivul reactant halometil
organometalic este (sunt) preluat(ți) din zona de amestecare și la încălzirea produsului(lor) 25
de reacție, se formează aminoepoxidul. Detalii suplimentare referitoare la procedeu pot fi
obținute din Liu și colab., *Organic Process Research & Development*, 1(1): 45-54 (1997), 27
care este inclusă ca referință.

Prin alimentarea aminoaldehydei protejate în zona de amestecare, cu o cantitate 29
molară (exces) corespunzătoare, de reactant halometil organometalic, durata necesară
pentru desăvârșirea reacției cu aminoalcoolul protejat este diminuată semnificativ, cu o 31
limitare surprinzătoare a reacțiilor secundare nedorite. Procedeu conform invenției permite
renunțarea la zona de amestecare din cantitatea de aminoaldehidă protejată, care urmează 33
să reacționeze. Astfel, procedeu conform invenției permite utilizarea unei zone de
amestecare mici, a cărei temperatură poate fi controlată cu ușurință și cu precizie, chiar în 35
cazul sintezei unor cantități de aminoepoxid de mai multe kilograme.

Revendicări

37
39
1. Procedeu de preparare a unui aminoepoxid, în care o aminoaldehidă protejată
reacționează cu un reactant organometalic halometilic, într-un solvent adecvat, la o tem- 41
peratură de peste -80°C, în care reactantul organometalic halometilic respectiv se obține prin
reacția dintre un reactant organometalic și un dihalometan, **caracterizat prin aceea că** 43
acesta cuprinde:

- trecerea unui curent de aminoaldehidă protejată printr-o primă zonă de amestecare 45
și, de asemenea, trecerea numitului dihalometan prin respectiva primă zonă de amestecare,
cu numita aminoaldehidă protejată, pentru a obține un prim amestec; 47

RO 120135 B1

- 1 - trecerea numitului reactant organometalic, într-o a doua zonă de amestecare,
menținută la o temperatură sub 0°C și, de asemenea, trecerea numitului prim amestec prin
3 numita a doua zonă de amestecare, pentru contactarea, în numita a doua zonă de
amestecare a numitului dihalometan, din respectivul prim amestec cu numitul reactant
5 organometalic, pentru a obține un amestec de reacție, conținând numitul reactant
organometalic halometilic;
- 7 - trecerea numitului amestec de reacție, într-o a treia zonă de amestecare și
obținerea din numita a treia zonă de amestecare a produșilor de reacție ai respectivelor
9 aminoaldehide protejate și ai numitului reactant organometalic halometilic.
2. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** reactantul organolitic
11 este un reactant organolitic adăugat în exces molar față de numita aminoaldehydă protejată.
3. Procedeu conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** reactantul organo-
13 metallic este *n*-butilitiu.
4. Procedeu conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** dihalometanul este
15 selectat dintre bromoclorometan, cloriodometan, iodobromometan, dibromometan, diiodo-
metan și bromofluorometan.
- 17 5. Procedeu conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că** numita a doua zonă
de amestecare este menținută la o temperatură în intervalul -80 și 0°C.
- 19 6. Procedeu conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că** a doua zonă de
amestecare este menținută la o temperatură în intervalul -40 și -15°C.
- 21 7. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, curenții separați de
23 aminoaldehydă protejată și de dihalometan sunt trecuți în numita a doua zonă de amestecare
și curenții separați de reactant organometalic și numitul prim amestec sunt trecuți în numita
a doua zonă de amestecare.
- 25 8. Procedeu conform revendicării 7, **caracterizat prin aceea că** reactantul organo-
27 metallic este un reactant organolitic introdus într-un exces molar față de numita amino-
aldehydă.
9. Procedeu conform revendicării 8, **caracterizat prin aceea că** dihalometanul este
29 selectat dintre bromoclorometan, cloriodometan, iodobromometan, dibromometan,
diiodometan și bromofluorometan.
- 31 10. Procedeu conform revendicării 9, **caracterizat prin aceea că** numita a doua zonă
de amestecare este menținută la o temperatură în intervalul -80 și 0°C.
- 33 11. Procedeu conform revendicării 9, **caracterizat prin aceea că** numita a doua zonă
de amestecare este menținută la o temperatură în intervalul -40 și -15°C.
- 35 12. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** reactantul organo-
37 metallic halometilic este un halometilitiu introdus într-un exces molar față de numita
aminoaldehydă.
- 39 13. Procedeu conform revendicării 12, **caracterizat prin aceea că** dihalometanul
este selectat dintre bromoclorometan, cloriodometan, cloriodometan, iodobromometan,
dibromometan, diiodometan și bromofluorometan.

