



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 134 263** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 263/52, 413/06, 405/06, 303/36, 241/04**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

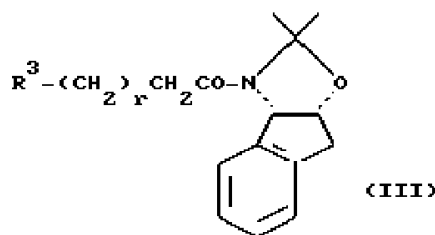
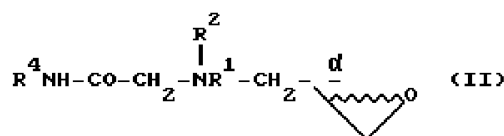
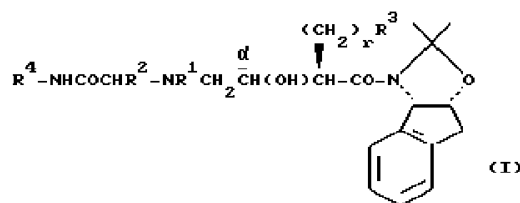
(21), (22) Заявка: 96105392/04, 11.07.1994
(30) Приоритет: 16.07.1993 US 092627
(46) Дата публикации: 10.08.1999
(56) Ссылки: SU 699001, А, 1979. SU 1155599 А, 1985. SU 667553 А, 1979. SU 1273359 А1, 1986. EP 541168 А1, 12.05.93. EP 521686 А1, 07.01.93. EP 346847 А2, 1989.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 16.02.96
(86) Заявка РСТ: US 94/07695 (11.07.94)
(87) Публикация РСТ: WO 95/02583 (26.01.95)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул.Б.Спасская, д.25, стр.3, ООО "СОЮЗПАТЕНТ"

(71) Заявитель:
Мерк энд Ко., Инк., (US)
(72) Изобретатель: Дэвид Аскин (US),
Поль Рейдер (US), Кай Россен (DE), Ричард
Дж.Варсолона (US), Кеннет М.Уэллс (US)
(73) Патентообладатель:
Мерк энд Ко., Инк., (US)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ СИНТЕЗА ИНГИБИТОРОВ ВИЧ-ПРОТЕАЗЫ

(57) Реферат:

Соединение формулы I, где стереоцентр α имеет R- или S-конфигурацию либо является рацемическим; $r = 0 - 5$, целое число, R^1 , R^2 - водород, алкил или R^1 и R^2 вместе с атомом азота, с которым связан R^1 , и атомом углерода, с которым связан R^2 , образуют 3-10-членную моноциклическую насыщенную кольцевую систему, включающую азот, 1-8 атомов углерода и один гетероатом формулы $=N-V-R^1$, где V отсутствует или представляет $-COO-$, или $=N-COO-$ бензил, или $=N-CH_2$ -пиридил; R^3 - H, C_{1-4} -алкил, C_{2-10} -циклоалкил, C_{6-10} -незамещенный арил и пиридил, R^4 - C_{1-5} -алкил, получают взаимодействием соединения формулы II и формулы III в присутствии сильного основания при низкой температуре. Способ занимает меньше времени, является в высокой степени диастереоселективным и не предусматривает использование токсичных реагентов. 5 с. и 24 з. п. ф-лы.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 134 263** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 263/52, 413/06,**
405/06, 303/36, 241/04

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 96105392/04, 11.07.1994

(30) Priority: 16.07.1993 US 092627

(46) Date of publication: 10.08.1999

(85) Commencement of national phase: 16.02.96

(86) PCT application:
US 94/07695 (11.07.94)

(87) PCT publication:
WO 95/02583 (26.01.95)

(98) Mail address:
129010, Moskva, ul.B.Spasskaja, d.25, str.3,
OOO "SOJuZPATENT"

(71) Applicant:
Merk ehnd Ko., Ink., (US)

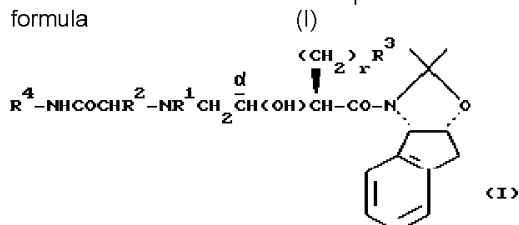
(72) Inventor: Dehvid Askin (US),
Pol' Rejder (US), Kaj Rossen (DE), Richard
Dzh.Varsolona (US), Kennet M.Uehlls (US)

(73) Proprietor:
Merk ehnd Ko., Ink., (US)

(54) **METHOD OF SYNTHESIS OF INTERMEDIATE COMPOUNDS USED FOR SYNTHESIS OF HIV-PROTEASE INHIBITORS**

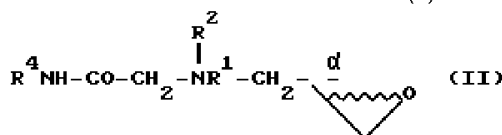
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: invention relates to a compound of the formula

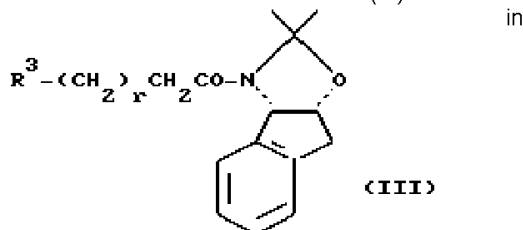


where stereocenter α has R- or S-configuration or it is racemic; r - a whole number from 0 to 5; R¹, R² - hydrogen atom, alkyl; or R¹ and R² in common with nitrogen atom to which R¹ is bound and carbon atom to which R² is bound form 3-10-membered monocyclic saturated ring system involving nitrogen atom, 1-8 carbon atoms and one heteroatom of the formula =N-V-R¹ where V is absent or means COO- or =N-COO-benzyl or =N-CH₂-pyridyl; R³ - H, C₁₋₄-alkyl,

C₂₋₁₀-cycloalkyl, C₆₋₁₀-nonsubstituted aryl and pyridyl; R⁴ is C₁₋₅-alkyl. Compounds are synthesized by interaction of the compound of the formula (II)



and formula (III)



the presence of a strong base at low temperature. The method shows high degree of diastereoselectivity, does not use toxic reagents. EFFECT: decreased time of synthesis. 29 cl, 19 ex

Изобретение относится к промежуточным соединениям и к способу синтеза соединений, ингибирующих протеазу, кодируемую вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), а в частности, к способу синтеза соединений L-735524 или их фармацевтически приемлемых солей. Эти соединения могут быть использованы для предупреждения инфицирования вирусом ВИЧ, лечения ВИЧ-инфекций и лечения вызываемого ВИЧ-инфекцией синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Более конкретно, способ настоящего изобретения предусматривает проведение реакции аминного нуклеофила, такого как пиперазиновое производное, с активированным глицидиловым производным, таким как 2(S)-глицидилнозилат, с получением эпоксидного промежуточного соединения, которое может быть использовано для получения соединения, ингибирующего протеазу ВИЧ, включая соединение L-735524. Настоящее изобретение также относится к улучшенному способу синтеза специфических диалкиламинов, используемых в синтезе ингибиторов протеазы ВИЧ.

Ретровирус, называемый вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), является этиологическим фактором, вызывающим комплексное заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией иммунной системы (синдром приобретенного иммунодефицита; СПИД) и дегенерацией центральной и периферической нервной системы. Ранее этот вирус был известен как вирус, вызывающий лимфаденопатию (LAV), Т-лимфотропный вирус человека, тип III (HTLV-III), или ретровирус, вызывающий СПИД (ARV). Общим признаком репликации ретровирусов является экстенсивный посттрансляционный процессинг полипротеинов-предшественников с помощью протеазы, кодируемой вирусным геномом, в результате чего образуются зрелые вирусные белки, необходимые для сборки и функционирования вируса. Ингибирование описанного процессинга предотвращает продуцирование нормального инфекционного вируса. Так, например, Kohl N.E. и др. (Proc. Natl. Acad. Sci. 85, 4686 (1988)) показали, что генетическая инактивация протеазы, кодируемой ВИЧ, приводит к продуцированию незрелых, неинфицированных вирусных частиц. Эти результаты свидетельствуют о том, что ингибирование ВИЧ-протеазы представляет собой практически осуществимый способ лечения СПИДа и предупреждения или лечения ВИЧ-инфекций.

Нуклеотидная последовательность ВИЧ имеет ген *pol* в одной открытой рамке считывания (Patner L. et al., Nature, 313, 277 (1985)). Гомология аминокислотной последовательности свидетельствует о том, что последовательность *pol* кодирует обратную транскриптазу, эндонуклеазу и ВИЧ-протеазу (Toh H. et al., EMBO J. 4, 1267 (1985); Power M.D. et al., Science, 231, 1567 (1986); Pearl L.H. et al., Nature 329, 351 (1987)).

Соединения конечных продуктов, включая соединение L-735524, которое показано ниже в Примере 11, являются ингибиторами ВИЧ-протеазы и могут быть получены из

новых промежуточных соединений в соответствии со способами настоящего изобретения, причем указанные соединения раскрываются в ЕРО 541168, опубликованном 12 мая 1993 г.

5 Ранее синтез соединения L-735524 и родственных соединений осуществляли 12-ступенчатым методом, предусматривающим использование гидрокси-защищенного

10 дигидро-5(S)-гидроксиметил-3(2H)-фуранона, который был алкилирован; и замену спиртовой уходящей группы на алкилированный фуранон с пиперидиновой частью. Затем продукт реакции присоединения гидролизуют для

15 размыкания кольца с образованием гидрокси-кислотной группы, после чего, на конечном этапе, добавляли кислоту с получением 2(R)-гидрокси-1(S)-аминоиндана. Этот способ описан в ЕРО 541168. Этот чрезмерно продолжительный процесс (12

20 стадий) требует слишком много времени и является весьма трудоемким; при этом он требует использования множества дорогостоящих реагентов и дорогостоящего исходного продукта. А поэтому было бы желательно найти более экономически

25 выгодный и менее трудоемкий способ, для которого потребовалось бы меньшее число реакционных стадий и меньшее количество реагентов.

Модифицированный способ получения L-735524 и родственных соединений был

30 также описан в ЕРО 541168 и заключался в диастереоселективном алкилировании энантиомера, происходящего от N-(2(R)-гидрокси-1(S)-индан-Н,О-изопропилиден-ил)-3-фенилпропанамида, где в качестве

35 аллильной группы вводят С₃-С₅-трехуглеродный элемент, с последующим окислением. Этот способ имеет несколько недостатков, а именно: (а) для осуществления введения трехуглеродного глицидилового фрагмента требуются четыре

40 стадии; (b) в этом способе используется высокотоксичный OSO₄ и (c) в стадии гидроксилрования имеет место низкая диастереоселективность. Таким образом, желательно, чтобы в этом способе осуществлялось непосредственное введение

45 трехуглеродного элемента в соответствующей хиральной окисленной форме.

Кроме того, синтез хирального пиперазинового промежуточного соединения

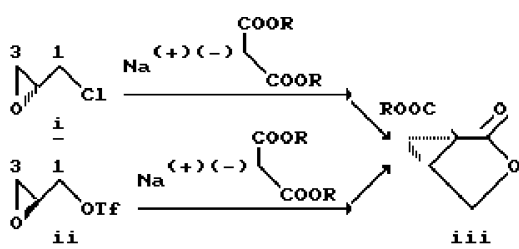
50 был осуществлен из 2-пиперазинкарбоновой кислоты 6-стадийным методом, который требовал использования таких дорогостоящих реагентов, как BOC-ON и EDC. В связи с этим очевидно, что было бы желательно найти более короткий путь к получению

55 пиперазинового промежуточного соединения, который также не требовал бы использования дорогостоящих реагентов.

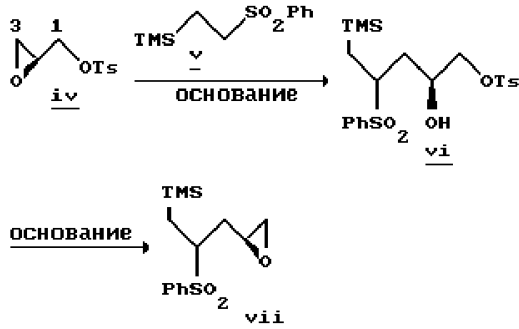
В литературе описано несколько примеров конденсации стабилизированных карбанионов с глицидолом и его производными (активированными или неактивированными);

60 однако пока еще не описаны методы прямого продуцирования нового эпоксида с хорошим выходом. См., например, Hanson R.M. Chem. Rev., 1991, 91, 437-435. В случае активированных глицидиловых производных и углеродных нуклеофилов отсутствие таких

методов обусловлено прежде всего преждевременным и нежелательным "двойным" присоединением нуклеофила к эпоксидному продукту. Конденсация стабилизированных карбанионов с активированными нерацемическими глицидоловыми производными показала, что анион малоната был связан с нерацемическим эпихлорогидрином I и нерацемическим глицидилтрифталатом II, в результате чего образовывался циклопропил-лактон III. См., например, Pirrung M. C. и др. Helvetica Chimica Acta 1989, 72, 1301- 1310, и Burgess K. и др., J. Org. Chem. 1992, 57, 5931-5936. В этом случае промежуточный эпоксид подвергается дальнейшей реакции с образованием циклопропиловой кольцевой системы. В случае I начальная реакция с анионом малоната происходит у эпоксидного конца (C₃), тогда как в случае II начальная реакция происходит у C₁-конца трифталата.



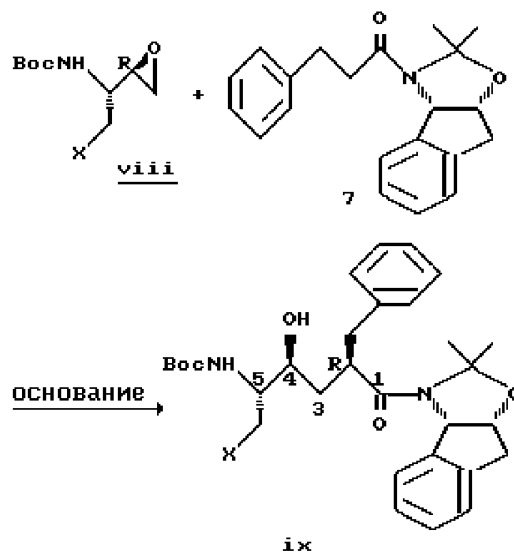
Аналогичным примером является реакция сульфон- стабилизированного карбаниона, полученного из соединения v, с глицидилтозилатом iv с образованием гидрокси-тозилата vi. См., например, Baldwin J.E. и др., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1992, 1249-1251. Хотя в этом случае "двойное" присоединение карбаниона не имеет большого значения, однако для превращения промежуточного соединения гидрокси-тозилата VI в нужный эпоксид VII необходимо проведение дополнительной стадии.



Аналогично, неизвестным в литературе и неожиданным является тот факт, что азотные нуклеофилы могут быть селективно присоединены к активированному глицидоловым производным с хорошим выходом.

Специалистам также известна реакция конденсации энولات, полученных из N-(2(R)-гидрокси-1(S)-индан-Н, О-изопропилиден-ил)-3-фенилпропанамида 7, с защищенными альфа-аминоэпоксидами VIII, в результате которой получают нужные гидроксиэтилен-дипептидные изостерные

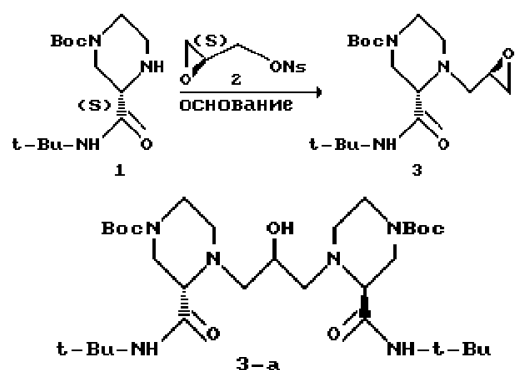
промежуточные соединения IX с высокой степенью стерического контроля для C₂-(R)-стереоцентра. См., например, Askin D. и др., J. Org. Chem., 1992, 57, 2771-2773, и Askin D. и др., патент США 5169952. После гидролиза получают деблокированные гидроксиэтилен-дипептидные изостерные ингибиторы.



Выделение 2-пиперазинкарбоновой кислоты с помощью (+) -CSA является известным методом. См., например, Felder E. и др. Helvetica, Chim. Acta, 1960, 43, 888. Однако примеры выделения пиперазинамидов в литературе пока не описаны.

В настоящем изобретении раскрывается способ получения ингибиторов ВИЧ-протеазы, обладающий большими преимуществами, чем способы, описанные ранее. Этот способ занимает меньше времени, является в высокой степени диастереоселективным, позволяет осуществлять синтез соединений, раскрытых в ЕРО 541168, а в частности соединения L-735524, с более высоким выходом и не предусматривает использования токсичных реагентов, таких как тетраокись осмия, или дорогостоящих реагентов, таких как (S)-(+)-дигидро-5-(гидрокси-метил)-2(3H)-фуранон.

Настоящее изобретение относится к новым способам синтеза amino-эпоксидных промежуточных соединений, таких как 3, которые могут быть использованы для получения ингибиторов ВИЧ-протеазы. Один из вариантов настоящего изобретения предусматривает осуществление реакции аминного нуклеофила, такого как 1, с активированным глицидоловым производным, таким как 2(S)-глицидилтозилат 2, с получением эпоксидного продукта, такого как 3, с хорошим выходом. Результат этой реакции оказался неожиданным, поскольку предполагалось, что в результате дальнейшей реакции эпоксида 3 в условиях присоединения будет образовываться большое количество димерного продукта 3-а, что приведет тем самым к низкому выходу 3.



Другой вариант настоящего изобретения предусматривает осуществление реакции аминного нуклеофила с неацеимическим глицидом с последующей обработкой тозилхлоридом (TSCI), а затем основанием и получением в результате аминоксидного промежуточного соединения.

Следующий вариант настоящего изобретения предусматривает осуществление реакции amino-эпоксидного промежуточного соединения с амидом формулы VIII, определенным ниже, и получение промежуточных соединений формулы I, определенных ниже.

Еще один вариант настоящего изобретения относится к новым способам получения соединения I в нужной хиральной конфигурации. Этот способ может быть осуществлен с высокой степенью эффективности и высоким выходом путем обработки рацемического 2-трет-бутил-карбоксамидпиперизина (+)-камфорсульфоновой кислотой (CSA) или L-пироглутаминовой кислотой (PGA) с последующей кристаллизацией хирального продукта, который затем защищают ди-трет-бутилдикarbonатом (BOC_2O). Альтернативно, соединения 1 получают кинетическими методами.

В настоящей заявке могут встретиться следующие сокращения:

Обозначение - Защитная группа
BOC (Boc) - t-бутилоксикарбонил
CBZ (Cbz) - бензилоксикарбонил
(карбобензокс)

TBS (TBDMs) - т-бутил-диметилсилил
Обозначение - Активирующая группа
Ts или тозил, или тозилат -
п-толуолсульфонил

4-нитробензолсульфонил	Ns или нозил,	или	нозилат	-
3-нитробензолсульфонил	Ts или трифлил,	или	трифлат	-
трифторометансульфонил	Ms или мезил,	или	мезилат	-
метансульфонил				

Обозначение - Связующий реагент
ВОР-реагент - бензотриазол-1-илокситрис
(диметиламино) фосфония
гексафторофосфат

ВOP-C1 - хлорангидрид бис
(2-оксо-3-оксазо-лидинил)фосфиновой
кислоты
EDC -

1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиим
ида гидрохлорид

Обозначение - Другие соединения
BOC-ON -

2-(трет-бутилкарбонилоксиимино)-2-фенилацетонитрил
(BOC)₂(BOC₂O или Boc₂O) -
ди-трет-бутилдикарбонат

n-Bu₄N⁺F⁻ - фторид тетрабутиламмония
n BuLi (n-Buli) - n-бутиллитий
(S)-CSA - (1S)-(+)-10-камфорсульфоная
злата

DIEA или DIPEA - диизопропилэтиламин

DMAP - диметиламинопиридин

DME - диметоксиэтан.

ДМФ (DMF) - диметилформамид

Et₃N - триэтиламин

EtOAc - этилацетат

h - час (ы)

IPA - 2-пропанол

LDPA - диизопропиламид лития

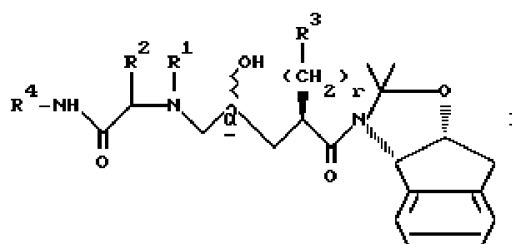
L-PGA - (L)-пироглутаминовая кислота

TFA - трифторуксусная кислота

ТГФ (THF) - тетрагидрофуран

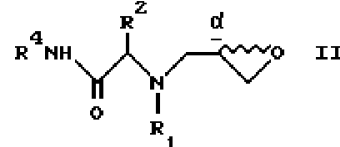
ТСХ (TLC) - тонкослойная хроматография

Настоящее изобретение относится к новому способу получения промежуточных соединений формул I и II, которые могут быть использованы для синтеза ингибиторов ВИЧ-протеазы, а в частности соединений, раскрытых в ЕРО 541168. Способ получения промежуточных соединений формулы I

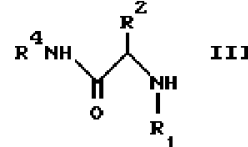


включает в себя следующие стадии:

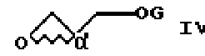
(1) получение соединения формулы II



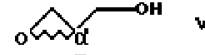
посредством реакции амина формулы III



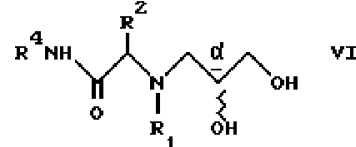
с простым эфиром: (а) глицидолом
формулы IV



в присутствии основания
или (b) с глицидом формулы V

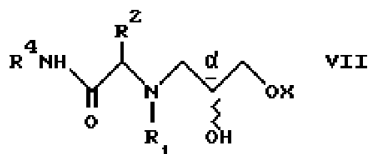


с получением соединения формулы VI



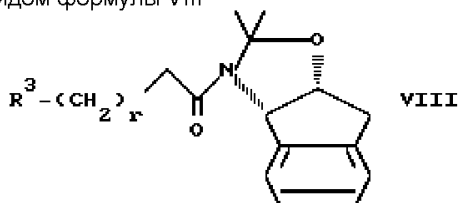
и последующей обработкой соединения VI активирующим агентом, выбранным из группы, состоящей из п-толуолсульфонилхлорида (также известного как тозилхлорид или TSCI), метансульфонилхлорида (также известного как мезилхлорид или MsCl), ангидрида

трифторометансульфоновой кислоты (также известного как ангидрид трифторометансульфоновой кислоты или Trf_2O и PBr_3 с получением соединения VII



и обработкой этого соединения VII сильным основанием с получением соединения II;

(2) осуществление реакции соединения II с амидом формулы VIII



в присутствии сильного основания при низкой температуре, где

стереоцентр d находится либо в R-конфигурации, либо в S-конфигурации, либо является рацемическим;

r является целым числом от 0 до 5 включительно;

G представляет собой группу, выбранную из 3-нитробензолсульфонила и трифторометансульфонила;

X представляет собой группу, выбранную из п-толуолсульфонила, метансульфонила и трифторометансульфонила;

R^1 и R^2 в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей в себя:

1) водород;
2) C_{1-4} -алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими из следующих заместителей:

a) гидрокси,
b) C_{1-3} -алкокси,
c) арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-4} -алкила, гидрокси или арила;

d) -W-арил или -W-бензил, где W является -O- или -S-;

e) 5-7-членная циклоалкильная группа, незамещенная или замещенная одним или несколькими из следующих заместителей:

i) гидрокси
ii) C_{1-3} -алкокси или
iii) арил,
f) гетероцикл, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из гидрокси: C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкила, замещенного гидрокси-группой или Boc,
g) -NH-COOC $_{1-3}$ -алкил,
h) -NH-CO-C $_{1-3}$ -алкил,
i) -NH-SO $_2$ C $_{1-3}$ -алкил,
j) -COOR или
k) -((CH $_2$) m O) n R, или

3) арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими из следующих заместителей:
a) галоген,
b) гидрокси,
c) -NO $_2$ или -N(R) $_2$.

d) C_{1-4} -алкил,

e) C_{1-3} -алкокси-группа, незамещенная или замещенная одним или обоими из -OH и C_{1-3} -алкокси,

f) -COOR,

g) -CON(R) $_2$,

h) -CH $_2$ N(R) $_2$,

i) -CH $_2$ NHCOR,

j) -CN,

k) -CF $_3$

l) -NHCOR,

m) арил C_{1-3} -алкокси,

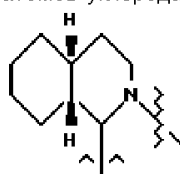
n) арил,

o) -NRSO $_2$ R,

p) -OP(O)(OR) $_2$ или

q) -R 5 , определенный выше; или

R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами азота, с которыми связан R^1 , и атомом углерода, с которым связан R^2 , образуют 3-10-членную моноциклическую или бициклическую насыщенную кольцевую систему, состоящую из атома азота, с которым связан R^1 , и из 2-9 атомов углерода, например, такую как



и незамещенную или замещенную одним или несколькими заместителями, такими как

1) гидрокси,

2) C_{1-4} -алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, такими как

a) галоген,

b) гидрокси,

c) C_{1-3} -алкокси,

d) арил,

e) циклоалкильная группа с 5-7 членами, незамещенная или замещенная одним или несколькими заместителями, такими как

i) гидрокси,

ii) C_{1-3} -алкокси или

iii) арил, или

f) гетероцикл;

3) C_{1-3} -алкокси,

4) -NH-COOC $_{1-3}$ -алкил,

5) -NH-CO-C $_{1-3}$ -алкил,

6) -NH-SO $_2$ C $_{1-3}$ -алкил,

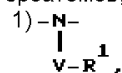
7) гетероцикл,

8) -W-арил или

9) -W-CO-арил,

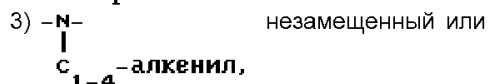
где W определен выше; или

R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами азота, с которым связан R^1 , и с атомом углерода, с которым связан R^2 , образуют 3-10-членную моноциклическую или бициклическую насыщенную кольцевую систему, состоящую из атома азота, с которым связан R^1 , из 1-8 атомов углерода и из одного или нескольких незамещенных или замещенных гетероатомов, выбранных из

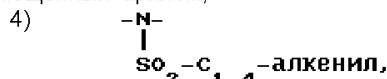


где V отсутствует или является -CO-Q-, или -SO $_2$ -Q-R 1 определен выше для случая, когда R^1 является независимым от R^2 и не связан с ним; и где Q либо отсутствует, либо является -O-, -NR- или гетероциклом,

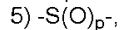
необязательно замещенным -C₁₋₄-алкилом;



замещенный арилом,



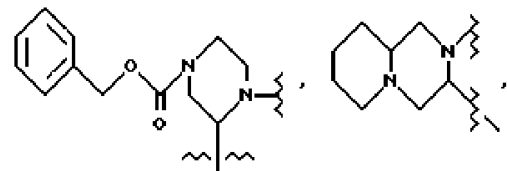
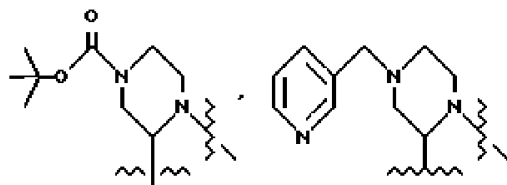
незамещенный или замещенный арилом,



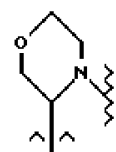
где p=0, 1 или 2, или



например, такую как



или



R³ выбирают из группы, включающей в себя

1) водород,

2) -C₁₋₄-алкил,

3) C₅-C₁₀-циклоалкил, необязательно замещенный гидрокси-группой,

4) C₆-C₁₀-арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, такими как

a) галоген,

b) гидрокси,

c) -NO₂ или -N(R)₂,

d) C₁₋₄-алкил,

e) C₁₋₃-алкокси-группа, незамещенная или замещенная одним или двумя из -ОН или C₁₋₃-алкокси,

f) -COOR,

g) -CON(R)₂,

h) -CH₂N(R)₂,

i) -CH₂NHCOR,

j) -CN,

k) -CF₃,

l) -NHCOR,

m) арил C₁₋₃-алкокси,

n) арил,

o) -NRSO₂R,

p) -OP(O)(OR_x)₂ или

q) -R⁵, определенный ниже; или

5) моноциклический или бициклический гетероцикл, который содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, например, такой как

2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил; и который является незамещенным или замещенным R⁵ и необязательно одним или несколькими заместителями, такими как

a) галоген,

b) C₁₋₄-алкил или

c) C₁₋₃-алкокси;

m равно 2, 3, 4 или 5;

n равно 0, 1, 2 или 3;

R представляет собой водород или

10 C₁₋₄-алкил;

R_x представляет собой H или арил;

R⁴ представляет собой C₁₋₅-алкил с прямой или разветвленной цепью и

R⁵ представляет собой:

15 1) -W-(CH₂)_m-NR⁶R⁷, где W и m является

такими, как они были определены выше, а R⁶ и R⁷ в каждом случае независимо выбирают из:

a) водорода,

20 b) C₁₋₆-алкила, незамещенного или замещенного одним или несколькими заместителями из:

i) C₁₋₃-алкокси,

ii) -ОН или

iii) -N(R)₂;

25 c) ароматического гетероцикла, незамещенного или замещенного одним или несколькими заместителями из:

i) C₁₋₄-алкила или

ii) -N(R)₂;

30 d) либо R⁶ и R⁷, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероцикл с 5-7 членами, такой как морфолино, содержащий до 2 дополнительных гетероатомов, выбранных из -N(R), -O-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-; причем

35 указанный гетероцикл необязательно замещен C₁₋₄-алкилом,

2) -(CH₂)_q-NR⁶R⁷, где q является целым

числом от 1 до 5, а R⁶ и R⁷ являются такими, как они были определены выше, за исключением того, что R⁶ или R⁷ не являются H или незамещенным C₁₋₆-алкилом; или

40 3) бензофурил, индолил, азабицикло C₇₋₁₁-циклоалкил, или

бензопиперидинил, незамещенный или

45 замещенный C₁₋₄-алкилом.

Этот способ проиллюстрирован нижеприведенными Схемами 1 и 2. Однако при этом следует отметить, что этот способ не ограничивается конкретными заместителями, используемыми в указанных

50 схемах, которые приводятся лишь в иллюстративных целях.

Для активации глицидола IV может быть использована подходящая группа, например такая, как 3-нитробензолсульфонил или

55 трифторометансульфонил, а предпочтительно 3-нитробензолсульфонил.

Для проведения реакции соединения III с соединением IV может быть использован любой подходящий полярный растворитель, например, такой как диметилформамид (ДМФ), N-метилпирролидинон, ацетон, ацетонитрил, трет-бутиловый спирт, трет-амиловый спирт, 2-пропанол, N-этилпирролидинон,

60 1,1,3,3-тетраметилмочевина, диметилсульфоксид, 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон, тетраметилсульфон, тетрагидрофуран (ТГФ),

-7-

1,4-диоксан, пиридин и вода, а также их комбинации. При этом предпочтительными полярными растворителями являются ДМФ, N-метилпирролидинон, ацетон, 2-бутанон и ацетонитрил; а наиболее предпочтительным является ДМФ. Для осуществления реакции соединения III с соединением IV может быть использовано любое подходящее основание, например такое, как диизопропилэтиламин (DIEA), карбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, триэтиламин, пиридин и диметиланилин; при этом предпочтительными являются DIEA и карбонат калия, а наиболее предпочтительным является DIEA. В этой реакционной стадии предпочтительно использовать молярные эквиваленты III:IV = 1:1. Реакцию осуществляют предпочтительно при повышенной температуре, например при температуре от около 50°C до 70°C, а наиболее предпочтительно от около 60°C до 65°C.

Реакцию глицидола V с амином III осуществляют при молярном соотношении 1 - 3 эквивалента V на один моль II, а предпочтительно при молярном соотношении около 1,5 : IV : III, в соответствующем растворителе. Подходящими растворителями являются, например, углеводороды; простые эфиры; такие как диэтиловый эфир; спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол; нитрилы, такие как ацетонитрил; и сложные эфиры, такие как этилацетат; или их комбинации, при этом предпочтительными растворителями являются спирты. Эта реакция может быть проведена при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры перегонки используемого растворителя, а предпочтительно при повышенных температурах. Наиболее предпочтительно, если реакция протекает примерно при 85°C, а растворителем является изопропанол.

Активацию гидроксигруппы соединения VI с получением соединения VII осуществляют с использованием стандартной техники, известной специалистам. В этих целях могут быть использованы от около 1 до 3 молярных эквивалентов TsCl, MsCl или Ts₂O на один молярный эквивалент VI, а предпочтительно, если отношение молярных эквивалентов активирующего агента и VI составляло 1,5:1 соответственно. Для этой стадии предпочтительно, чтобы X представлял собой п-толуолсульфонил, а поэтому предпочтительно использовать TsCl. Реакцию проводят предпочтительно при комнатной температуре, т.е. при 25°C, но могут быть использованы и более низкие или более высокие температуры, например в пределах от -20 до 80°C. В этой стадии может быть использован любой подходящий растворитель, известный специалистам, например такой, как углеводороды, простые эфиры, нитрилы, сложные эфиры, и амины, такие как пиридин, или их комбинации. Наиболее предпочтительным растворителем является пиридин. При этом предпочтительно, если не используется спиртовой растворитель. И наконец, активированное промежуточное соединение VII обрабатывают сильным основанием предпочтительно при комнатной температуре и получают в результате соединения II; причем эта реакция может быть

осуществлена при более низких и при более высоких температурах, например в пределах от 0°C до температуры перегонки растворителя. Подходящими сильными основаниями являются NaH, KOC(CH₃)₃, KOC(CH₃)₂CH₂CH₃, NaOC(CH₃)₂CH₂CH₃, диизопропиламид лития (LDA), н-бутиллитий (n-BuLi), бис(триметилсилил)амид лития или аналогичные сильные основания, известные специалистам, при этом предпочтительным основанием является NaH. В этой реакции обычно используют около 1 - 3 молярных эквивалента основания на один молярный эквивалент соединения VII, при этом предпочтительное отношение молярных эквивалентов основания и VII составляет 1,5:1 соответственно. В этой стадии могут быть использованы любые подходящие растворители, например такие, как углеводороды, простые эфиры, нитрилы, сложные эфиры, или их комбинации, при этом предпочтительным растворителем является ТГФ. Кроме того, предпочтительно не использовать спиртовой растворитель.

Реакцию взаимодействия промежуточных соединений VIII и II осуществляют с использованием сильного основания в эфирном растворителе. Это сильное основание должно быть металлсодержащим основанием. Кроме того, это сильное основание может присутствовать, а может и не присутствовать в инертном безводном органическом растворителе, таком как циклические или ациклические углеводороды, включая гексан, пентан, циклогексан и т.п. Подходящими сильными основаниями являются н-бутиллитий (n-BuLi), S-BuLi, t-BuLi, диизопропиламид лития (LDA), изопропилциклогексиламид лития, пирролид лития, тетраметилпиперид лития, фениллитий, хлорид изопропилмагния, хлорид изобутилмагния и другие аналогичные сильные основания, хорошо известные специалистам. Предпочтительными сильными основаниями являются n-BuLi, S-BuLi и LDA, а наиболее предпочтительным основанием является n-BuLi. В этой реакции может быть использовано около 1-2 эквивалентов основания на один молярный эквивалент соединения VII, предпочтительно 1,05-1,2, а наиболее предпочтительно 1,15 молярных эквивалентов основания на один молярный эквивалент соединения VII. Реакция соединения VIII с соединением II может быть осуществлена путем объединения VIII и II в одном сосуде с последующим добавлением сильного основания либо она может быть осуществлена последовательно, т.е., амин VIII может быть сначала обработан основанием, а затем добавлено соединение II.

Сильное основание осуществляет металлизацию амида VIII в положении альфа по отношению к карбонильной группе, в результате чего образуется реактивный амидоенолят металла, который затем размыкает кольцо эпоксида II в концевом положении, образуя соединение I. В изостерном продукте 1 новый центр асимметрии создается во 2-положении.

Эта реакция протекает предпочтительно при низкой температуре, например в пределах приблизительно -82°C - 0°C. Для осуществления металлизирования амида VIII температуру предпочтительно поддерживать

в пределах приблизительно от -82°C до -40°C , а наиболее предпочтительно примерно от -50°C до -45°C . Для осуществления реакции между металлизированным амидным производным VIII и глицидоловым производным II с образованием соединения I предпочтительно поддерживать температуру в пределах приблизительно от -50°C до -10°C , а наиболее предпочтительно в пределах приблизительно от -30°C до -20°C , в течение около 4 - 5 часов, хотя продолжительность может варьироваться в зависимости от масштаба реакции и других факторов, хорошо известных специалистам.

В качестве эфирных растворителей могут быть использованы любые растворители, подходящие для такой реакции, например тетрагидрофуран (ТГФ), 1,2- диметоксиэтан, диэтиловый эфир и метил-трет-бутиловый эфир, при этом предпочтительным растворителем является ТГФ.

Активированные глицидолы формулы IV могут быть получены известными методами, например методами, описанными J. Klunder и др. в J.Org. Chem., 1989, 54, 1295-1304, и в работах, цитируемых в указанной работе.

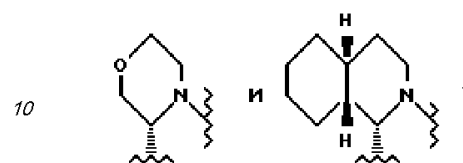
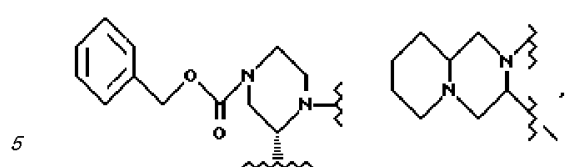
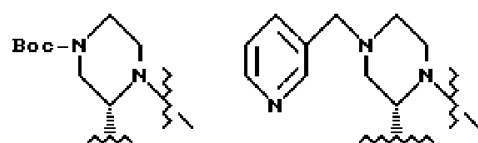
Соединения формулы VII могут быть получены в соответствии со стандартными способами, хорошо известными специалистам, например способом, описанным в Примере 1, с использованием соответствующих исходных соединений.

В целях настоящего изобретения, там, где это необходимо, могут быть использованы защитные группы, такие как азотзащитные группы. Например, азот в 4-положении 2-трет-бутилкарбоксамидопиперазина может быть защищен такой группой, как BOC, CBZ, бензил, 4-метокси-бензил, 2,4-диметоксибензил, трифторацетамид, триалкилсилил, или другими группами, хорошо известными специалистам.

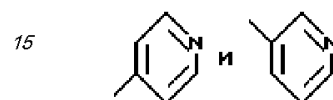
Конечные продукты, а именно ингибиторы ВИЧ-протеазы, получают из соединений формулы I путем удаления любых оставшихся защитных групп в соответствии с методами деблокирования, хорошо известными специалистам. Например, кетальная защитная группа может быть удалена путем обработки соединения I кислотой в присутствии метанола или водной кислотой, или 1 н. HCl в ТГФ с получением конечных продуктов ингибиторов ВИЧ-протеазы. Соединения формулы I могут быть также, кроме того, замещены методами, известными специалистам.

В одном из вариантов настоящего изобретения стереоцентр α имеет

S-конфигурацию; $r = 1$; G представляет собой 3-нитробензолсульфонил; X представляет собой п-толуолсульфонил; R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют циклическую структуру, выбранную из группы, состоящей из

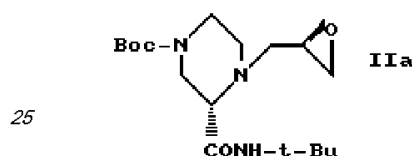


R^3 выбирают из фенила,

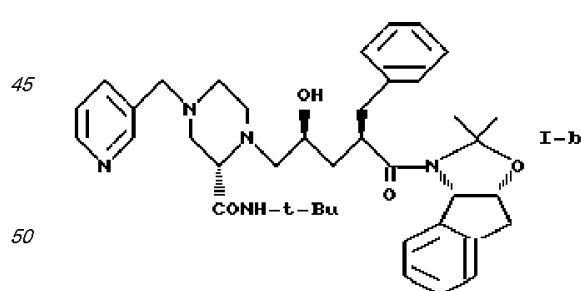
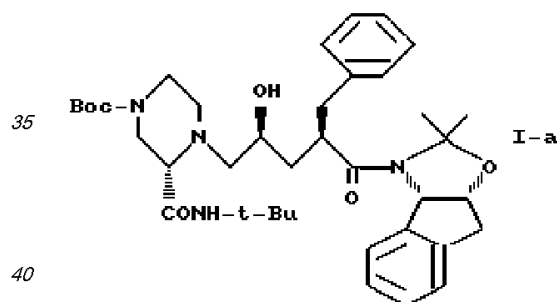


а R^4 представляет собой трет-бутил.

В этом варианте предпочтительным типом соединений формулы II является промежуточное соединение формулы IIa:



Кроме того, в этом варианте предпочтительным типом соединений формулы I являются промежуточные соединения формул I-a и I-b:



Соединение I-b может быть получено путем непосредственного взаимодействия метилпиперидилового соединения II-a с соответствующими соединениями формулы VII. Конечный продукт L-735524 получают предпочтительно путем деблокирования и пикопилирования соединения I-a, как описано в Примерах 10 и 11.

В другом варианте настоящего изобретения предусматривается получение хирального промежуточного соединения (S)-2-трет-бутилкарбоксамид-4-трет-бутоксикарбонилпиперазина I. Соединение I получают путем обработки солевой формулы (S)-2-трет-бутилкарбоксамидопиперазина

основанием, а затем Wos_2O . При этом помимо Wos для защиты азота могут быть также использованы и другие группы, такие как CBZ, бензил и т.п.

Получение и выделение солевой формы (S)-2-трет-бутилкарбоксамидпиперазина осуществляли новым способом, включающим в себя следующие стадии:

(a) контактирование раствора (S) (R)-2-трет-бутилкарбоксамидпиперазина с кислотой в водно-органической смеси растворителей, где кислоту выбирают из группы, состоящей из (+) или (-) винной кислоты, (+) или (-) миндальной кислоты, (+) или (-) дибензоилвинной кислоты, D- или L-пироглутаминовой кислоты (также известной как (+) или (-) 2-пирролидин-5-карбоновая кислота), (+) или (-) ди-O, O'-п-толуол-винной кислоты, (+) или (-) яблочной кислоты, (+) или (-)-10-камфорсульфоновой кислоты, (+) или (-)-3-бromo-10-камфорсульфоновой кислоты и (-) или (-)-хлоро-10-камфорсульфоновой кислоты;

(b) нагревание смеси для растворения любых образующихся твердых веществ;

(c) охлаждение смеси;

(d) выделение осажденных кристаллов из маточного раствора и,

(e) если маточный раствор состоит преимущественно из (S)-антипода, то удаление из этого раствора растворителя.

Органическими растворителями, подходящими для данного способа выделения, являются несмешивающиеся с водой растворители, такие как ТГФ, 1,4-диоксан, ацетонитрил, ДМФ, 1-метил-2-пирролидинон, диметоксиэтан, этилацетат, C_{1-4} -спирты, такие как метанол, этанол, 1-пропанол, изопропанол, н-бутанол и втор-бутанол, и их комбинации. Предпочтительным органическим растворителем является C_{1-4} -спирт или смесь C_{1-4} -спирта и ацетонитрила, а более предпочтительно, если спирт выбирают из 1-пропанола и этанола. Хотя количество воды в водно-органической смеси растворителей может варьироваться, однако предпочтительно, если процент объема воды в смеси составляет 15% или менее, а более предпочтительно 5% или менее.

В этом процессе предпочтительно использовать около 1-3 молярных эквивалента кислоты на один молярный эквивалент рацемического пиперазинового производного; причем это количество является предпочтительным для образования соли бис-кислоты. Предпочтительными кислотами являются (1S)-(+)-10-камфорсульфоновая кислота и (L)-пироглутаминовая кислота, а наиболее предпочтительной является (L)-пироглутаминовая кислота.

Температуры при осуществлении стадий (b) и (c) могут варьироваться в зависимости от используемых методов, хорошо известных специалистам. В основном для стадии (b) необходима температура, достаточная для растворения любых твердых веществ, и для этих целей может быть использована температура в пределах от около 70°C до температуры перегонки используемого растворителя. Нагретый раствор оставляют для медленного охлаждения, предпочтительно для естественного

охлаждения до температуры окружающей среды, а затем он может быть дополнительно охлажден примерно до 20 - 23°C для стадии (c). Необязательно в этот раствор может быть внесена затравка в виде соответствующей соли либо (S), либо (R)-2-трет-бутилкарбоксамидпиперазина для стимуляции кристаллизации.

После выделения кристаллического осадка из маточного раствора можно определить, содержит ли данный осадок преимущественно R- или S-антипод, используя при этом стандартную технику, известную специалистам, например хиральный ВРЖХ-анализ. Термин "преимущественно" означает энантиомерный избыток (э. и.), составляющий 90% или более. S-антипод может быть затем выделен из осадка или из маточного раствора соответственно. Например, когда получают соль CSA, то L-энантиомер кристаллизуется из раствора, а когда образуется соль L-PGA, то S-энантиомер остается в маточном растворе, а R-энантиомер выпадает в осадок в виде кристаллов.

Способы и промежуточные соединения настоящего изобретения предназначены для получения конечных продуктов, которые могут быть использованы для ингибирования ВИЧ-протеазы, для предупреждения или лечения инфекций, вызываемых вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и для лечения последующих патологических состояний, таких как СПИД. В настоящей заявке лечение СПИДа либо предупреждение или лечение ВИЧ-инфекций рассматривается как частный случай и не ограничивает более широкий спектр возможных состояний, вызываемых ВИЧ-инфекцией, а именно СПИД, ARC (СПИД-ассоциированный комплекс), как симптоматический, так и бессимптомный, а также фактическая или потенциальная угроза заражения вирусом ВИЧ. Например, конечные продукты, которые могут быть получены с помощью способов и промежуточных соединений настоящего изобретения, являются подходящими для лечения подозреваемых ВИЧ-инфекций, которые могли быть вызваны попаданием в организм ВИЧ, например, при переливании крови, трансплантации органов, обмена физиологических жидкостей, укусах, случайном уколе иглой или во время хирургической операции.

Конечные продукты, ингибирующие ВИЧ-протеазу, могут быть также использованы для получения и проведения скринирующих анализов на противовирусные соединения. Например, эти конечные продукты могут быть использованы для выделения ферментных мутантов, которые являются прекрасным инструментом для поиска более сильных противовирусных соединений. Кроме того, эти продукты могут быть использованы для установления или определения сайтов связывания других противовирусных агентов с ВИЧ-протеазой, например, путем конкурентного ингибирования. Таким образом, конечные продукты, которые могут быть получены с использованием методов и промежуточных соединений настоящего изобретения, являются коммерческими продуктами, предназначенными для продажи в целях использования как указано выше.

Соединения-ингибиторы ВИЧ-протеазы, которые могут быть получены с использованием методов и промежуточных соединений настоящего изобретения, раскрываются в ЕРО 541164. Соединения, ингибирующие ВИЧ-протеазу, могут быть введены пациентам, нуждающимся в таком лечении, в виде фармацевтических композиций, содержащих фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективные количества данного соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В ЕРО 541164 раскрываются подходящие фармацевтические композиции, способы их введения, а также солевые формы и дозы соединений-ингибиторов.

Соединения настоящего изобретения могут иметь асимметрические центры и присутствовать в виде рацематов, рацемических смесей, а также в виде отдельных диастереомеров или энантиомеров, причем все указанные формы входят в объем настоящего изобретения.

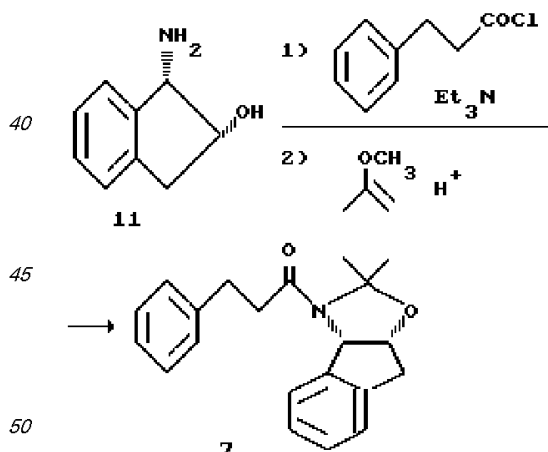
Если в какой-либо составляющей части или в формулах I-VIII одновременно присутствует более чем одно переменное (например, арил, гетероцикл, R , R^1 , R^2 , n , X и т.п.), то его определение в каждом случае не зависит от определения других переменных. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми только в том случае, если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений. Если это не оговорено особо, то используемый в настоящем описании термин "алкил" означает насыщенные алифатические углеводородные группы с разветвленной или прямой цепью, имеющие определенное число атомов углерода (Me - метил, Et - этил, Pr - пропил, Bu - бутил, t-Bu - трет-бутил); термин "алкокси" означает алкильную группу с указанным числом атомов углерода, связанных посредством кислородного мостика; а термин "циклоалкил" означает насыщенные кольцевые группы, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил (Cyh) и циклогептил. Термин "алкенил" означает углеводородные группы прямой или разветвленной конфигурации с одной или несколькими углерод-углеродными двойными связями, которые могут присутствовать в любой стабильной точке цепи, например такие, как этенил, пропенил, бутенил, пентенил и т.п. Термин "алкинил" означает углеводородные группы прямой или разветвленной конфигурации с одной или несколькими углерод-углеродными тройными связями, которые могут присутствовать в любой стабильной точке цепи, например такие, как этинил, пропинил, бутинил, пентинил и т.п. Термин "галоген", используемый в настоящем описании, означает фтор, хлор, бром и йод. Используемый в настоящем описании термин "арил" означает фенил (Ph) или нафтил.

Используемые в настоящем описании термины "гетероцикл" или "гетероциклический" относятся, если это не оговорено особо, к стабильной 5 - 7-членной моно- или бициклической или 7-10-членной бициклической гетероциклической кольцевой системе, в которой любое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным и которая состоит из атомов углерода и 1-3

гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероатомы азота и серы могут быть, но необязательно, окислены, в гетероатом азота может быть, но необязательно, кватернизирован; причем указанная система включает в себя бициклическую группу, в которой любое из вышеуказанных гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом. Гетероциклическое кольцо может быть присоединено в любом гетероатоме или атоме углерода, который способствует образованию стабильной структуры. Примерами таких гетероциклических элементов являются пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, пирролил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, индолил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, тиадиазолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензоксазолил, фурил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиенил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон и оксадиазолил. Морфолино - это то же самое, что и морфолинил.

Нижне подробно описана типичная методика экспериментов с использованием нового способа. Эта методика описана лишь в качестве иллюстрации метода настоящего изобретения и не должна рассматриваться как некое ограничение изобретения.

Пример 1. Получение амида 7



Раствор (-)-цис-1-аминоиндан-2-ола II (884 г, 5,93 M) в 17,8 л сухого тетрагидрофурана (KF = 55 мг/мл) и триэтиламина (868 мл, 6,22 M) в 50-литровой круглодонной колбе, снабженной термпарой, механической мешалкой, устройством для впуска азота и барботером, охлаждали до температуры 15°C. Затем в течение 75 минут к раствору добавляли 3-фенилпропионилхлорид (1000 г, 5,93 M), поддерживая при этом внутреннюю температуру 14-24°C с помощью охлаждающей бани из льда/воды. После завершения добавления смесь выдерживали в течение 30 минут при температуре 18-20 °C, а затем анализировали с помощью

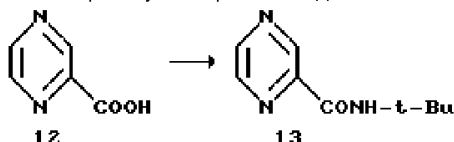
ВРЖХ-анализа на исчезновение соединения II.

Ход реакции прослеживали с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения (ВРЖХ-анализ): 25-см колонка Dupont C8-RX; ацетонитрил/10 мМ (KH₂PO₄/K₂HPO₄) (60: 40) при 1,0 мл/мин.; объем впрыска 20 мл; детекция 200 нм; приготовление образцов 500 X-разведение. Приблизительное время удерживания: 4,1 мин гидроксиамид; 6,3 мин - цис-аминоинданол.

Реакционную смесь обрабатывали пара-толуолсульфонатом пиридиния (241 г, 0,96 М, 0,16 экв.) и перемешивали в течение 10 минут (рН смеси после разведения 1 мл образца равным объемом воды составлял 4,3-4,6). После добавления 2-метоксипропена (1,27 л, 13,24 М, 2,2 эквивалента) реакционную смесь нагревали до 38-40°C в течение 2 часов. После этого реакционную смесь охлаждали до температуры 20°C и распределяли между этилацетатом (12 л) и 5%-ным водным раствором бикарбоната натрия (10 л). Полученную смесь перемешивали, а слои отделяли. Этилацетатный экстракт промывали 5%-ным водным раствором бикарбоната натрия (10 л) и водой (4 л). Затем этилацетатный экстракт осушали путем дистилляции при атмосферном давлении, а растворитель меняли на циклогексан (полный объем около 30 л). По окончании дистилляции и концентрирования (20%-ный объем от объема экстракции этилацетатом) горячий циклогексанный раствор медленно охлаждали до 25°C для кристаллизации продукта. Затем суспензию охлаждали до температуры 10°C и выдерживали в течение одного часа. Продукт выделяли путем фильтрации, а сырой осадок на фильтре промывали холодным (10°C) циклогексаном (2 x 800 мл). Промытый осадок на фильтре осушали в вакууме (26 мм рт.ст.) при температуре 40°C и получали 1,65 кг ацетонида 7 (86,4%, 98% площадь (ВРЖХ-анализ)). ¹H-ЯМР (300,13 МГц, CDCl₃, главный ротамер) δ: 7,36-7,14 (м, 9H), 5,03 (д, J=44, 1H), 4,66 (м, 1H), 3,15 (м, 2H), 3,06 (шир. с., 2H), 2,97 (м, 2H), 1,62 (с, 3H), 1,37 (с, 3H); ¹³C-ЯМР (75,5 МГц, CDCl₃, главный ротамер) δ_C: 168,8, 140,9, 140,8, 140,6, 128,6, 128,5, 128,4, 127,1, 126,3, 125,8, 124,1, 96,5, 78,6, 65,9, 38,4, 36,2, 31,9, 26,5, 24,1. Анализ для C₁₁H₂₃NO₂: Вычислено: С 78,47; Н 7,21; N 4,36; Найдено: С 78,65; Н 7,24; N 4,40.

Пример 2.

Пиразин-2-трет-бутилкарбоксамид 13



2-Пиразинкарбоновая кислота, кг - 3,35 (27 М)
Оксалилхлорид, кг - 3,46 (27,2 М)
трет-Бутиламин (KF = 460 мкг/мл), л - 9,36 (89 М)
EtOAc (KF = 56 мкг/мл), л - 27
ДМФ, мл - 120
1-Пропанол, л - 30
Карбоновую кислоту 12 суспендировали в

27 л этилацетата и 120 мл ДМФ в 72-литровой трехгорловой колбе, снабженной механической мешалкой, в атмосфере азота, а затем суспензию охлаждали до температуры 2°C. К полученной суспензии добавляли оксалилхлорид, поддерживая при этом температуру 5-8°C.

Добавление завершали через 5 часов. В процессе экзотермического добавления выделялся CO и CO₂. Образовавшаяся соляная кислота присутствовала в растворе в большом количестве. Присутствующим осадком, вероятно, являлась гидрохлоридная соль хлорангидрида пиразина. Анализ на образование хлорангидрида осуществляли путем гашения безводного образца этой реакции с использованием т-бутиламина. После завершения реакции оставалось < 0,7% кислоты 12.

Анализ на завершение образования хлорангидрида является важным, поскольку незавершенная реакция приводит к образованию бис-трет-бутилоксамидных примесей.

Ход реакции может быть прослежен с помощью ВРЖХ: 25-см колонка Zorbax Dupont RXC8 при скорости потока 1 мл/мин и детекции при 250 нм; линейный градиент: от 98% 0,1% водного H₃PO₄ и 2% CH₃CN до 50% водного H₃PO₄ и 50% CH₃CN при 30 мин. Время удерживания: кислота 12 = 10,7 минут, амид 13 = 28,1 мин.

Реакционную смесь выдерживали в течение одного часа при температуре 5°C. Полученную суспензию охлаждали до температуры 0°C и добавляли трет-бутиламин, так чтобы внутренняя температура поддерживалась ниже 20°C.

Поскольку реакция была очень экзотермичной, то для добавления требовалось 6 часов. Небольшая часть образованного гидрохлорида трет-бутиламония выпадала из реакции в виде хлопьеобразного белого твердого вещества.

После этого смесь выдерживали при температуре 18°C в течение еще 30 минут. Осажденные соли аммония удаляли путем фильтрации. Образовавшийся осадок на фильтре промывали 12 литрами этилацетата. Объединенные органические фазы промывали 6 литрами 3%-ного бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x 2 л). Органическую фазу обрабатывали 200 граммами углерода G60 Darco, фильтровали через Solka Floс и образовавшийся осадок на фильтре промывали 4 литрами этилацетата. Обработка углеродом эффективно удаляла слабый пурпурный оттенок продукта.

Этилацетатный раствор 13 концентрировали при 10 мбар до 25% первоначального объема. После добавления 30 л 1-пропанола дистилляцию продолжали до получения конечного объема 20 л.

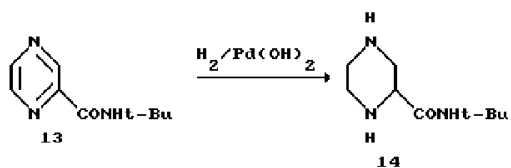
На этой стадии EtOAc был ниже границы детекции при ¹H-ЯМР (< 1%). Внутренняя температура при замене этого растворителя составляла <30°C. Раствор 1-пропанола/этилацетата (13) был стабильным до температуры перегонки при атмосферном давлении в течение нескольких дней.

В результате выпаривания аликвот получали твердое вещество коричневатого

цвета, т. пл. 87-88°C; ¹³C-ЯМР (75 МГц, CDCl₃, м.д.): 161,8, 146,8, 145,0, 143,8, 142,1, 51,0, 28,5.

Пример 3.

рац.-2-трет-Бутил-карбоксамид-пиперазин 14



Материалы:

Пиперазин-2-трет-бутилкарбоксамид 13 (2,4 кг, 13,4 М) в 1-пропанолом растворе 12 л 20% Pd(OH)₂/C и 144 г 16 мас.% воды.

Раствор пиперазин-2-трет-бутилкарбоксида 13 в 1-пропанол помещали в автоклав емкостью 5 галлонов (≈18,9 млтров (америк.) После добавления катализатора смесь гидрировали под давлением водорода 40 фунт/кв.дюйм (2,812 кг/см²) (3 атмосферы) при температуре 65°C.

Через 24 ч реакции было израсходовано теоретическое количество водорода, а газовая хроматография (ГХ) указывала на присутствие < 1% соединения 13. Затем смесь охлаждали, продували азотом, а катализатор удаляли путем фильтрации через Solka Floc. После этого катализатор промывали 2 литрами теплого 1-пропанола.

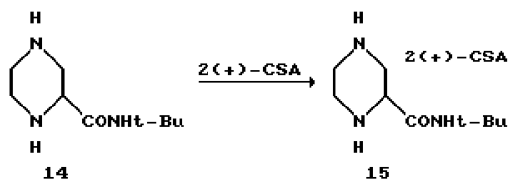
Было обнаружено, что использование теплого 1-пропанола на стадии промывания осадка на фильтре улучшает фильтрацию и снижает потери продукта на этом осадке.

Ход реакции прослеживали с помощью газовой хроматографии (ГХ): 30-м колонка Megabore от 100°C до 160°C при 10°C/мин., выдерживание 5 минут, а затем при 10°C/мин до 250°C; время удерживания: соединение 13 = 7,0 мин, соединение 14 = 9,4 мин. Ход реакции может быть также прослежен с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) с использованием в качестве растворителя EtOAc/MeOH (50:50), а в качестве проявляющего растворителя нингидрина.

Выпаривание аликвот указывало на то, что выход после амидирования и гидрирования составлял 88%, а концентрация соединения 14 составляла 133 г/л.

После выпаривания аликвот было получено соединение 14 в виде белого твердого вещества, т.пл. 150-151°C; ¹³C-ЯМР (75 МГц, D₂O, млн.д.): 173,5, 59,8, 52,0, 48,7, 45,0, 44,8, 28,7.

Пример 4. Соль (S)-2-трет-бутил-карбоксамид-пиперазин-бис(S) - камфарсульфоновой кислоты (S)-15



Материалы:

Раствор рацемич. - 2-трет-бутил-карбоксамид-пиперазина 14 в 1-пропанол (в 25,5 кг растворителя), кг - 14,10 (22,12 М)

(S)-(+)-10-Камфарсульфоновая кислота, кг

- 10,0 (43,2 М)

1-Пропанол, л - 12

Ацетонитрил, л - 39

Вода, л - 2,4

5 Раствор амина 14 в 1-пропанол загрузили в 100-литровую колбу, снабженную концентратором периодического действия. Полученный раствор концентрировали при 10 мбар (10⁴ Па) и температуре < 25°C до объема, приблизительно равного 12 л.

10 На этой стадии продукт осаждался из раствора, но снова поступал в раствор, когда смесь нагревалась до температуры 50°C.

15 Анализ гомогенных аликвот указывал на то, что концентрация амина 14 составляла 341 г/л. Концентрацию определяли с помощью ВРЖХ: 25-см колонка RxC8 Zorbax Dupont при скорости потока 1,5 мл/мин и детекции при 210 нм; изократическая смесь (98/2) CH₃CN/0,1% водного H₃PO₄; время удерживания амина 14: 2,5 минут.

20 После добавления ацетонитрила (39 л) и воды (2,4 л) получали прозрачный, слегка коричневатый раствор.

Определение содержания воды путем титрования Карла Фишера и отношения CH₃CN/1-пропанола

25 путем ¹H-ЯМР-суммирования показало, что отношение CH₃CN/1-пропанол/H₂O составляло 26/8/1,6. Концентрация в растворе составляла 72,2 г/л.

30 После этого в течение 30 минут четырем порциями загрузили

35 (S)-10-камфарсульфоновую кислоту при 20 °C. После добавления CSA температуру повышали до 40°C. Через несколько минут образовывался густой белый осадок. Эту белую суспензию нагревали до температуры 76°C для растворения всех твердых веществ, а затем слегка коричневатый раствор оставляли на 8 часов для охлаждения до 21 °C.

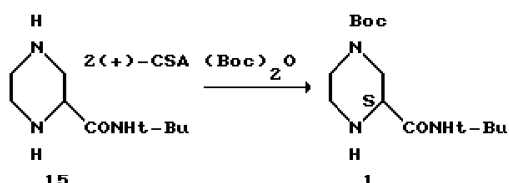
40 Полученный продукт осаждали при температуре 62°C. Затем продукт фильтровали без отстаивания при температуре 21°C, а образовавшийся осадок на фильтре промывали 5 литрами смеси растворителей из CH₃CN/1-пропанола/H₂O (26/8/1,6). После осушки при температуре 45 35 °C в вакуумной печи с продувкой азотом получали 5,6 кг (39%) соединения 15 в виде белого кристаллического твердого вещества с т. пл. 288-290°C (с разложением). [α]_D²⁵ = 18,9 (с = 0,37, H₂O); ¹³C-ЯМР (75 МГц, D₂O, млн.д.): 222,0, 164,0, 59,3, 44,9, 53,3, 49,0, 48,1, 43,6, 43,5, 43,1, 40,6, 40,4, 28,5, 27,2, 25,4, 19,9, 19,8.

Энантиомерный избыток (э. и.) вещества составлял 95%, в соответствии с 55 нижеследующим хиральным ВРЖХ-анализом: аликвоту соединения 15 (33 мг) суспендировали в 4 мл EtOH и 1 мл триэтиламина. После добавления Вос₂O (11 мг), реакционную смесь выдерживали в течение одного часа. Растворитель полностью удаляли в вакууме, а остаток растворяли приблизительно в 1 мл этилацетата и фильтровали через 60 Пастеровскую пипетку с двуокисью кремния, используя в качестве элюента этилацетат. Выпаренный продукт разделяли на фракции и снова растворяли в гексане (≈1 мг/мл).

Энантиомеры отделяли на колонке Daicel Chiracell AS, используя систему растворителей из гексана/1РА (97:3), при скорости потока 1 мл/мин и детекции при 228 нм. Время удерживания: энантиомер S=7,4 мин, R = 9,7 мин.

Пример 5.

(S)-2-трет-Бутилкарбоксамид-4-трет-бутилоксикарбонил-пиперазин 1 из соли 15



Материалы:

(S)-2-трет-Бутил-карбоксамид-пиперазина бис (S)-(+)-CSA-соль 15, 95% э. и., кг - 5,54 (8,53 M)

ди-трет-Бутилкарбонат, кг - 1,86 (8,53 M)

Lacamas Et₃N, л - 5,95 (42,6 M)

Aldrich

-EtOH (абсолютный этиловый спирт), л - 55

EtOAc, л - 2

К соли (S)-камфарсульфоновой кислоты (22) в 100-литровой трехгорлой колбе, снабженной каплевой воронкой, в атмосфере азота добавляли EtOH, а затем триэтиламин при температуре 25°C. Твердое вещество растворяли сразу после добавления триэтиламина. Boc₂O растворяли в этилацетате и загружали в каплевую воронку. Затем добавляли раствор Boc₂O в EtOAc таким образом, чтобы температура поддерживалась ниже 25°C. Добавление проводили в течение 3 часов. После завершения добавления раствора Boc₂O реакционную смесь выдерживали в течение 1 часа.

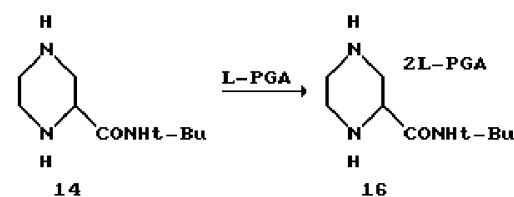
Ход реакции может быть прослежен с помощью ВРЖХ: 25-см колонка PXC8 Zorbax Dupont при скорости потока 1 мл/мин и детекции при 228 нм; изократическая смесь (50/50) CH₃CN/0,1 M KH₂PO₄, доведенная до pH 6,8 путем добавления гидроксида натрия. Время удерживания соединения 1 = 7,2 мин. Хиральный анализ осуществляли с использованием той же самой системы, описанной в предыдущей стадии. Ход этой реакции также может быть прослежен с помощью ТСХ с использованием в качестве растворителя 100% этилацетата (R_f=0,7).

Раствор концентрировали приблизительно до 10 литров при внутренней температуре < 20°C в концентрате периодического действия в вакууме при 10 мбар (10⁴ Па). Переключение растворителя осуществляли путем медленного продувания в 20 литрах этилацетата и повторного концентрирования приблизительно до 10 литров. Реакционную смесь промывали в экстракторе 60 литрами этилацетата. Органическую фазу промывали 5% водным раствором Na₂CO₃ (16 л), дистиллированной водой (2x10 л) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2x6 л). Объединенные водные промывки подвергали обратному экстрагированию 20 литрами этилацетата, а органическую фазу промывали водой (2x3 л) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2x4 л). Объединенные этилацетатные экстракты

концентрировали в вакууме при 10 мбар (10⁴ Па) приблизительно до 8 литров в 100-литровом концентрате периодического действия с внутренней температурой <20°C. Растворитель переключали на циклогексан путем медленного продувания приблизительно в 20 л циклогексана и повторного концентрирования приблизительно до 8 л. К суспензии добавляли 5 л циклогексана и 280 мл этилацетата, и эту смесь нагревали до температуры перегонки, когда все вещества были растворены в растворе. Полученный раствор охлаждали, а затем добавляли затравку (10 г) при 58°C. Эту суспензию охлаждали до 22°C в течение 4 часов, и продукт выделяли путем фильтрации после выдерживания в течение 1 часа при температуре 22°C. Осадок на фильтре промывали 1,8 литрами циклогексана и осушали в вакуумной печи при температуре 35°C, используя продувку азотом, в результате чего получали 1,87 кг (77%, > 99,9% площадь (ВРЖХ-анализ), R-изомер ниже уровня детекции) соединения I в виде слегка коричневатого порошка. [α]_D²⁵ = 22,0° (c=0,20, MeOH), т. пл. 107°C; ¹³C-ЯМР (75 МГц, CDCl₃, млн.д.): 170,1, 154,5, 79,8, 58,7, 50,6, 46,6, 43,6, 43,4, 28,6, 28,3.

Пример 6.

(S)-2-трет-Бутил-карбоксамид-пиперазин-бис (L)-пироглутаминовая кислота 16



Материалы:

рац-2-трет-Бутил-карбоксамид-пиперазин 14 в 1-пропанол, мл - 155, анализ=21,1 г (0,11 M)

L-пироглутаминовая кислота, г - 28 (0,21 M)

Вода, мл - 5

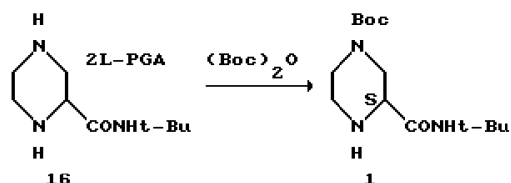
Раствор

рацемич.2-трет-бутил-карбоксамид-пиперазин а 14 в 1-пропанол загружали в 500-мллитровую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, механической мешалкой и устройством для впуска азота. После добавления воды вместе с L-пироглутаминовой кислотой полученную суспензию нагревали до температуры перегонки. Гомогенный желтый раствор охлаждали до 50°C и в качестве затравки добавляли кристаллы соли бис-(L)-пироглутаминовой кислоты R-амин (50 мг). После этого сразу начиналось образование твердых веществ. Раствор охлаждали до 25°C и выдерживали в течение 16 часов. Твердые вещества фильтровали при температуре 22°C, а осадок на фильтре промывали 35 миллилитрами холодного 1-пропанола/-1%-ной воды. Затем осадок на фильтре осушали при температуре 35°C в вакуумной печи с продувкой азотом, в результате чего получали 23,74 г (48%) (R)-2-трет-бутил-карбоксамид-пиперазин-бис (L)-пироглутаминовой кислоты.

Энантиомерный избыток вещества составлял

98% в соответствии с хиральным ВРЖХ-анализом, описанным выше. Желтые маточные растворы содержали 22,6 г (46%) соли (S)-2-трет-бутил-карбоксамид-пиперазин-бис-(L)-пироглутаминовой кислоты 16, а энантиомерный избыток составлял 95% в соответствии с хиральным ВРЖХ-анализом. После этого маточные растворы выпаривали и использовали непосредственно в стадии защиты.

(S)-2-трет-бутилкарбоксамид-4-трет-бутоксикарбонил-пиперазин 1 из соли (S)-2-трет-бутил-карбоксамид-пиперазин-бис-(L)-пироглутаминовой кислоты 16



Материалы:

Соль

(S)-2-трет-бутил-карбоксамид-пиперазин-бис-(L)-пироглутаминовой кислоты, 95% э.и., г - 22,6 (50,1 мМ)

Ди-трет-бутилдикarbonат, г - 11,1 (50,1 мМ)

Et₃N, мл - 35,5 (0,254 М)

1-Пропанол, мл - 226

EtOAc, мл - 24

К соли

(S)-2-трет-бутил-карбоксамид-пиперазин-бис-(L)-пироглутаминовой кислоты в 500-миллилитровую трехгорловую колбу, снабженную капельной воронкой, в атмосфере азота добавляли 1-пропанол. Камедеобразное желтое твердое вещество растворялось сразу после добавления триэтиламина. Раствор Boc₂O в EtOAc добавляли в течение 2 часов при температуре 22°C. После завершения добавления реакционную смесь выдерживали в течение одного часа.

Ход реакции может быть прослежен с помощью ВРЖХ (высокоразрешающей жидкостной хроматографии) и ТСХ (тонкослойной хроматографии) с использованием той же самой методики, описанной в способе превращения соединения 15 в соединение 1.

После этого раствор концентрировали, а растворитель переключали на этилацетат (200 мл). Реакционную смесь промывали 7% водным раствором Na₂CO₃ (50 мл) и водой (2 x 30 мл), а затем осушали сульфатом натрия и фильтровали. Этилацетатный раствор концентрировали, а растворитель переключали на циклогексан (60 мл). После добавления этилацетата (1 мл) смесь нагревали до температуры перегонки для растворения всех твердых веществ. Полученную смесь охлаждали и добавляли затравку (50 мг) при температуре 52°C. Образовавшуюся суспензию охлаждали до 22 °C в течение 2 часов, и после выдерживания в течение одного часа при температуре 22°C продукт выделяли путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали 8 миллилитрами циклогексана и осушали в вакуумной печи при температуре 35°C, продувая азотом, в результате чего получали

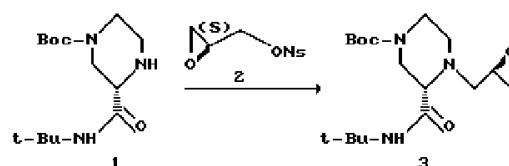
10,8 г (74%, > 99,9% площадь (ВРЖХ-анализ), R-изомер ниже уровня детекции) соединение 1 в виде беловатого порошка.

Пример 7. 1-((R)-2',

3'-Эпоксипропил)-(S)-2-трет-бутилкарбоксамид-4-трет-бутоксикарбонил-пиперазин 3

5

10



Материалы:

(S)-2-трет-бутилкарбоксамид-4-трет-бутоксикарбонил-пиперазин 1, г - 11,0 (38,4 мМ)

(2S)-(+)-Глицидил-3-нитробензолсульфонат 2, г - 9,96 (38,4 мМ)

Диизопропилэтиламин, мл - 5,5 (42,2 мМ)

ДМФ, мл - 38

Пиперазин

15

20

(2S)-(+)-глицидил-3-нитробензолсульфонат 2 в 250-миллилитровой колбе, снабженной магнитной мешалкой, в атмосфере азота растворяли в ДМФ и DIEA. Полученный гомогенный раствор нагревали в течение 9 часов до температуры 60-62°C.

25

ТСХ (элюент:100%-ный EtOAc; окрашивание нингидрином) указывала на полное израсходование пиперазина 1.

Реакцию гасили путем добавления 30 мл 5%-ного водного раствора NaHCO₃. Реакционную смесь экстрагировали 400 миллилитрами изопропилацетата.

30

Органическую фазу промывали водой (3 x 50 мл) и соевым раствором (1 x 50 мл), а затем осушали сульфатом натрия и выпаривали с получением желтого маслообразного вещества. После флеш-хроматографии (4 см x 20-см колонка; SiO₂, элюирование градиентом EtOAc (30:70):гексана --> EtOAc:гексана (60:40)) и выпаривания продукта, содержащего фракции, получали 9,24 г (выход 71%) соединения 3 в виде

35

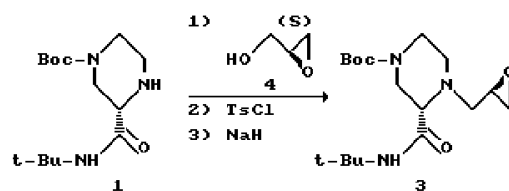
40

маслообразного вещества. [α]_D²⁵ = -17,7°C (c=0,12, MeOH); ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃, -25 °C, млн.д. главного ротамера): 170,0, 154,1, 80,2, 66,7, 56,3, 51,7, 50,8, 50,2, 47,0, 44,0, 41,9, 29,3, 28,1.

45

Пример 8. Получение эпоксида 3 из пиперазина 1 и (S)-глицидола 4

50



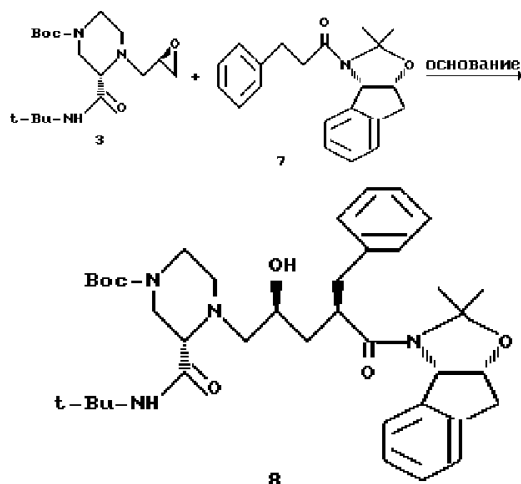
55

Пиперазин 1 (2,00 г, 7,00 мМ) и (3)-глицидол 4 (930 мкл, 14,0 мМ) нагревали с обратным холодильником в 19 мл изопропанола в течение 17 часов, а затем смесь распределяли между 100 мл этилацетата и 50 мл воды. После этого слои отделяли, а этилацетатный слой промывали насыщенным хлоридом натрия, осушали сульфатом магния и концентрировали с получением 2,4 г камеди. Часть этой камеди (241 мг) обрабатывали 2 миллилитрами пиридина и пара-толуолсульфонилхлоридом (130 мг, 0,68 мМ) в течение ночи, а затем концентрировали с получением

60

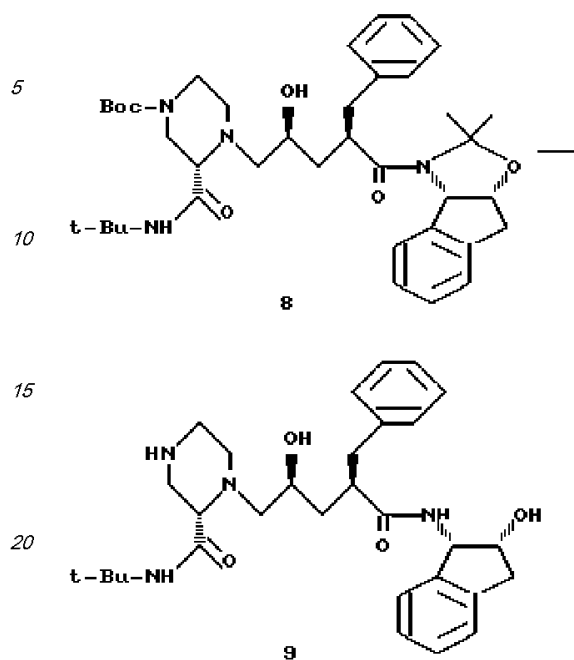
маслообразного вещества. Это маслообразное вещество распределяли между 25 мл этилацетата и 10 мл воды. Этилацетатный слой промывали солевым раствором, осушали сульфатом магния и концентрировали с получением маслообразного вещества. Неочищенное маслообразное вещество растворяли в 2 мл ТГФ и обрабатывали 100 миллиграммами гидроксида натрия (60% дисперсия в масле). Через 1 час смесь распределяли между 50 мл этилацетата и 10 мл воды. Этилацетатный слой осушали сульфатом магния и концентрировали, в результате чего получали целевой эпоксид 3 (см. спектральные данные предыдущих экспериментов).

Пример 9. Получение продукта 8 реакции взаимодействия амида 7 с эпоксидом 3



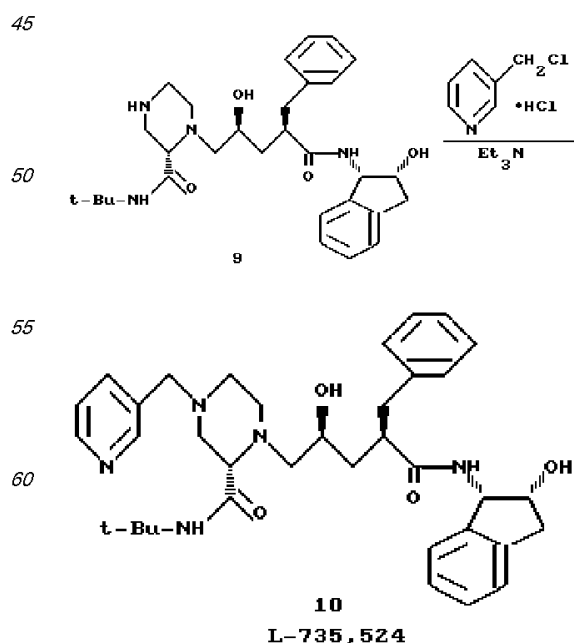
Раствор ацетонида 7 (216 мг, 0,67 мМ) и эпоксида N-Бос- пиперазина 3 (228 г, 0,67 мМ, 1,0 экв.) в 3,5 мл ТГФ (KF= 22 мкг/мл) (KF означает титрование Карла Фишера для воды) в 100-миллилитровой круглодонной колбе, снабженной термпарой и магнитной мешалкой, в атмосфере азота охлаждали до температуры -78°C. Затем добавляли раствор н-бутиллития в гексане (0,9 мл, 1,6 М, 2,1 экв.), поддерживая при этом внутреннюю температуру от -78°C до -73°C. Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре -76°C, а затем нагревали в течение одного часа до температуры -25°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2,5 часа при температуре от -25°C до -22°C. После этого реакционную смесь гасили 5 миллилитрами дистиллированной воды при температуре -15°C и распределяли с этилацетатом (20 мл). Затем смесь перемешивали, а слои разделяли. Этилацетатный экстракт промывали 10 миллилитрами насыщенного хлорида натрия и концентрировали при пониженном давлении (28 мм рт.ст.) с получением неочищенного продукта, который хроматографировали на колонках с силикагелем, используя в качестве элюента этилацетат/гексан (3: 2), в результате чего был получен целевой продукт 8 (84 мг, 20%) в виде бледно-желтого сиропообразного вещества: ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75,4 МГц) δ : 172,6, 170,2, 164,6, 140,8, 140,4, 139,6, 129,5, 128,8, 128,1, 127,2, 126,8, 125,6, 124,1, 96,7, 80,4, 79,2, 65,9, 65,8, 62,2, 51,3, 50,1, 45,3, 43,5, 39,5, 39,1, 36,2, 28,8, 28,4, 26,5, 24,2.

Пример 10. Получение пенулитмата 9



К раствору соединения 8 (5,79 г, 8,73 мМ) в 25,5 мл изопропанола при 0°C добавляли 20 мл 6 н. водного раствора соляной кислоты, а через 15 минут добавляли еще 10 мл концентрированной соляной кислоты. Через 1 час смесь нагревали до температуры 20°C и выдерживали в течение 4 часов. Полученную смесь охлаждали до 0°C, а pH доводили до 12,5 путем добавления 13 мл 50%-ного водного NaOH, поддерживая при этом температуру $\leq 29^\circ\text{C}$. Эту смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 80 мл), после чего экстракты осушали сульфатом магния и концентрировали, в результате чего получали 5,46 г продукта 9 в виде бесцветной пены. ^{13}C -ЯМР (75,4 МГц, CDCl_3) δ : 175,2, 170,5, 140,8, 140,5, 139,9, 129,1, 128,5, 127,9, 126,8, 126,5, 125,2, 124,2, 73,0, 66,0, 64,8, 62,2, 57,5, 49,5, 47,9, 46,4, 45,3, 39,6, 39,3, 38,2, 28,9.

Пример 11. Получение L-735.524-моногидрата



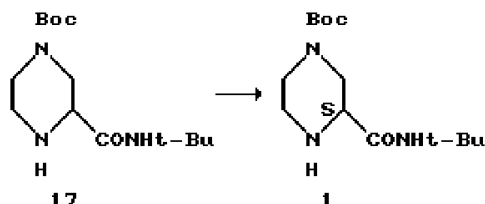
К раствору соединения 9 в EtOAc (10,5 л, KF = 10 мг/мл), полученному в предыдущей стадии, добавляли 20 литров осушенного на ситах диметилформамида (KF < 30 мг/л), и эту смесь нагревали на паровой бане под вакуумом 30" рт. ст. для отгонки главным образом воды и/или любого остаточного изопропанолового или этилацетатного растворителя. Конечный объем концентрата составлял 13,5 л (KF = 1,8 мг/мл). К раствору (25°C) добавляли триэтиламин (2,86 л, 20,51 М), а затем гидрохлорид 3-пиколилхлорида (96%, 1287 г, 7,84 М). Полученную суспензию нагревали до 68°C.

Ход реакции прослеживали с помощью ВРЖХ-анализа, используя те же самые условия, что и в предыдущей стадии. Приблизительное время удерживания, мин: 2,7 - ДМФ; 4,2 - 3-пиколилхлорид; 4,8 - L-735,524; 9,1 - Пенулитмат 9.

Полученную смесь выдерживали при температуре 68°C до тех пор, пока остаточное пенулитматное соединение 9 не составило <0,3% площадь (ВРЖХ-анализ). ВРЖХ-условия: 25-см колонка C8-RX Dupont; ацетонитрил/10 мм (KH₂PO₄/K₂HPO₄) (60:40) при 1,0 мл/мин и детекция = 220 нм.

Затем смесь перемешивали в течение 4 часов при температуре 68°C и охлаждали до 25°C, после чего распределяли между этилацетатом (80 л) и смесью из 24 литров насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 14 литров дистиллированной воды. Полученную смесь перемешивали при температуре 55°C, а слои отделяли. Этилацетатный слой промывали три раза водой (20 л) при 55°C. Промытый этилацетатный слой концентрировали при атмосферном давлении до конечного объема 30 литров. По окончании концентрирования при атмосферном давлении к горячему раствору добавляли воду (560 мл), смесь охлаждали до 55°C и в качестве затравки добавляли кристаллы моногидрата L-735,524. Эту смесь охлаждали до температуры 4°C и фильтровали с получением продукта. Этот продукт промывали холодным этилацетатом (2 x 3 л) и осушали в "бытовом" вакууме при температуре 25°C, в результате чего получали 2905 г (70,7%) L-735,524 в виде белого твердого вещества.

Пример 12. Кинетическое разделение (S/R)-2-трет-бутилкарбоксамид-4-трет-бутоксикарбонил-пиперазина 17 с получением соединения 1



Материалы:

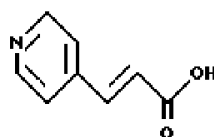
Неочищенный (S/R)-2-трет-бутилкарбоксамид-4-трет-бутоксикарбонил-пиперазин 17, г - 1,40

(S)-2-трет-Бутилкарбоксамид-4-трет-бутоксикарбонилпиперазин 1 (>99,5% э.и.), г - 4x0,14

Метилциклогексан с 2% (об/об) EtOAc, мл - 14

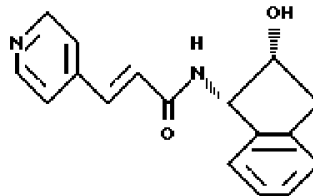
Неочищенный камедообразный продукт 17 растворяли в 14 мл смеси растворителей путем нагревания до температуры 90 °C. Этот раствор оставляли для охлаждения и при интервалах в 10°C к нему в качестве затравки добавляли 0,14 г соединения 1 (>99,5% э.и.). При температуре 55°C четыре 0,14-граммовые партии затравок больше не растворялись, и после дополнительного медленного охлаждения до комнатной температуры образовывали белую кристаллическую массу. Реакционную смесь фильтровали, промывали 3 миллилитрами смеси метилциклогексанового/этилацетатного растворителя и осушали в вакуумной печи с продувкой азотом, в результате чего получали 0,95 г белого твердого вещества. Определение энантиомерной чистоты с помощью колонки Chiracell AS указало на 93% энантиомерного избытка (э.и.).

Пример 13. Получение транс-3-(4-пиридил)акриловой кислоты



К раствору карбоксальдегида 4-пиридина (36,7 мл, 0,384 М) и малоновой кислоты (40 г, 0,384 М) в 31 мл пиридина добавляли пиперидин (0,12 мл), и эту смесь нагревали до температуры 100°C. Осторожно: выделяется большое количество CO₂. Через 0,5 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и раствор отверждали. Этот раствор растирали с 240 мл воды и фильтровали, после чего дважды промывали 50-миллилитровыми порциями воды. Полученное твердое вещество осушали в течение ночи при температуре 42°C под вакуумом (10 мм рт.ст.), в результате чего получали 37,1 г белого твердого продукта, т. пл. 295- 297°C.

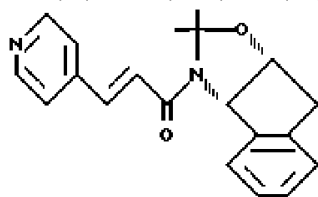
Пример 14. Получение N-(2-(R)-гидрокси-1(S)-инданил)-транс-3-(4-пиридил)акриламида



К суспензии, состоящей из транс-3-(4-пиридил)акриловой кислоты (10,0 г, 0,067 М) и 500 мл ТГФ, добавляли триэтиламин (10,29 мл, 0,0738 М), и полученный раствор охлаждали до 0°C. После добавления триметилацетилхлорида (8,68 мл, 0,0704 М) реакционную смесь перемешивали в течение получаса. К этой смеси через канюлю добавляли 2(R)-гидрокси-1(S)-индан (10,0 г, 0,067 М), растворенный в 260 мл тетрагидрофурана. Через 2 часа реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 15 часов. Растворитель удаляли в вакууме, а полученное твердое вещество растирали с холодным этилацетатом (150 мл) и фильтровали. Затем это вещество осушали в течение ночи под вакуумом (0,5 мм рт.ст.) и получали 18,5 г белого твердого продукта,

т. пл. 205-207°C.

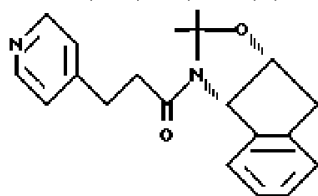
Пример 15. Получение N-(1,2-N,О-изопропилиден-2(R)-гидрокси-1(S)-инданил)-транс-3-(4-пиридил)акриламида



К суспензии

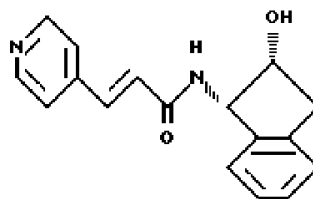
N-(2(R)-гидрокси-1(S)-инданил)-транс-3-(4-пиридил)акриламида (18,5 г, 0,066 М) в 700 мл метилхлорида добавляли диметоксипропан (49,0 мл, 0,402 М), а затем (+/-)-камфарсульфоновую кислоту (46,8 г, 0,201 М). Через 20 минут реакционная смесь становилась гомогенной. После этого смесь перемешивали в течение 3 часов и промывали насыщенным бикарбонатом натрия (2 x 150 мл). Водный слой экстрагировали метилхлоридом (3 x 200 мл), а объединенный органический слой сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением маслообразного вещества. В результате очистки с помощью колоночной флеш-хроматографии (100 x 150-мм колонка с силикагелем; градиентное элюирование смесью (1:30:69, 2:30:68, 3:30:67, 5:30:65) NeOH: CHCl₃, насыщенной NH₃:CH₂Cl₂)) получали 16,0 г белой пены. (R_f=0,46 в смеси (5:30:65) MeOH:CHCl₃, насыщенной NH₃:CH₂Cl₂)).

Пример 16. Получение N-(1,2-N,О-изопропилиден-2(R)-гидрокси-1(S)-инданил)-3-(4-пиридил)пропиламида



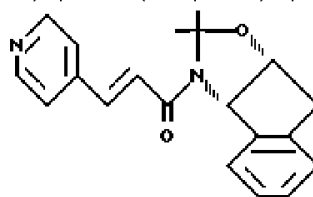
К N-(1,2-N,О-изопропилиден-2(R)-гидрокси-1(S)-инданил)транс-3-(4-пиридил)акриламиду (16,0 г, 0,0499 М), растворенному в этаноле (200 мл) и ТГФ (200 мл), добавляли 14,0 г Pd(OH)₂ на угле (20% по массе). Затем в колбу загружали H₂ и содержимое перемешивали в течение 9 часов. Полученный раствор продували аргоном, фильтровали через пробку из целита и промывали этанолом (100 мл). После удаления растворителя в вакууме продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (100 x 150-мм колонка с силикагелем; градиентное элюирование смесью (1:30:69, 2:30:68, 3:30:67, 5:30:65) MeOH:CHCl₃, насыщенной NH₃:CH₂Cl₂)), в результате чего получали 13,8 г белой пены. (R_f= 0,5 в смеси (5:30:65) MeOH:CHCl₃, насыщенной NH₃:CH₂Cl₂)).

Пример 17. Получение N-(2(R)-гидрокси-1(S)-инданил)-транс-3-(3-пиридил)акриламида



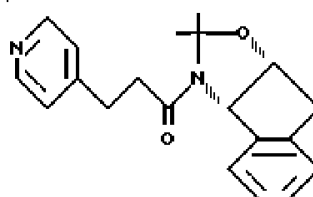
Целевое соединение было получено с использованием методики, в основном аналогичной методике, описанной для получения N-(2(R)-гидрокси-1(S)-инданил)-транс-3-(4-пиридил)акриламида, за исключением того, что были использованы другие соответствующие исходные соединения. Физические данные этого соединения: т. пл. 119-120 °C. Анализ для C₁₇H₁₆N₂O₂•0,65 H₂O: Вычислено: C 69,92; H 5,97; N 9,59; Найдено: C 69,94, H 5,74, N 9,84.

Пример 18. Получение N-(1,2-N,О-изопропилиден-2(R)-гидрокси-1(S)-инданил)-транс-3-(3-пиридил)акриламида



Целевое соединение было получено с использованием методики, в основном аналогичной методике, описанной для получения N-(1,2-N,О-изопропилиден-2(R)-гидрокси-1(S)-инданил)-транс-3-(4-пиридил)акриламида, за исключением того, что было использовано другое соответствующее исходное соединение. Физические данные целевого соединения: т. пл. 134-136 °C. Анализ для C₂₀H₂₀N₂O₂•0,25 H₂O: Вычислено: C 73,94; H 6,36, N 8,62; Найдено: C 73,95, H 6,18, N 8,70.

Пример 19. Получение N-(1,2-N,О-изопропилиден-2(R)-гидрокси-1(S)-инданил)-3-(3-пиридил)пропиламида

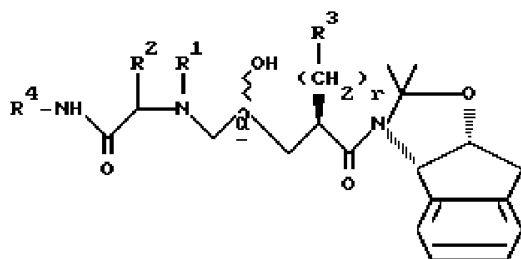


Целевое соединение было получено с использованием методики, в основном аналогичной методике, описанной для получения N-(1,2-N,О-изопропилиден-2(R)-гидрокси-1(S)-инданил)-3-(4-пиридил)пропиламида, за исключением того, что был использован другой соответствующий исходный продукт.

Хотя в вышеприведенном описании изложены принципы настоящего изобретения, проиллюстрированные соответствующими примерами, однако следует отметить, что в него могут быть внесены различные изменения, варианты и модификации, не выходящие за рамки нижеследующей формулы изобретения.

Формула изобретения:

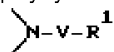
1. Способ получения соединения формулы



где стереоцентр α имеет либо R-, либо S-конфигурацию либо является рацемическим;

$r = 0 - 5$, целое число;

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и незамещенного $C_1 - C_4$ -алкила, или R^1 и R^2 , объединенные вместе с атомом азота, с которым связан R^1 , и атомом углерода, с которым связан R^2 , образуют 3 - 10-членную моноциклическую насыщенную кольцевую систему, состоящую из азота, с которым связан R^1 , 1 - 8 атомов углерода и одного гетероатома, имеющую формулу



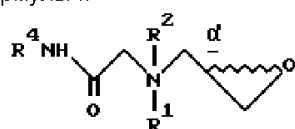
где V отсутствует или представляет $-COO-$;

R^1 определен выше, или

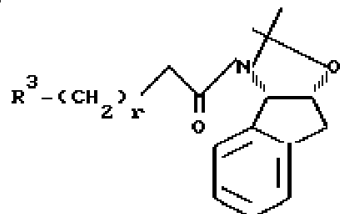


R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $C_1 - C_4$ -алкила, $C_5 - C_{10}$ -циклоалкила, $C_6 - C_{10}$ -незамещенного арила и пиридила;

$R^4 - C_1 - C_5$ -алкил с прямой или разветвленной цепью, отличающийся тем, что соединение формулы II



где R^1 , R^2 , R^4 и α имеют указанные значения, подвергают реакции с амидом формулы VIII

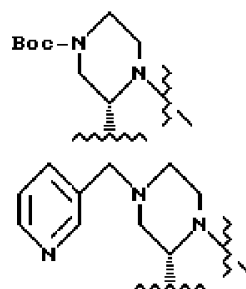


где R^3 и r имеют указанные значения, в присутствии сильного основания при низкой температуре.

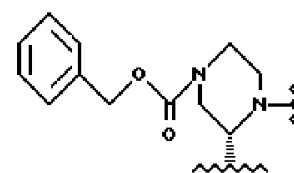
2. Способ по п.1, где сильное основание выбирают из группы, включающей в себя н-бутиллитий, втор-бутиллитий, трет-бутиллитий, диизопропиламид лития, изопропилциклогексиламид лития, пирролидид лития, тетраметилпиперидид лития, фениллитий, хлорид изопропилмагния и хлорид изобутилмагния.

3. Способ по п.2, где для металлирования амида VIII используют низкую температуру в пределах от около -82 до -40°C , а для осуществления реакции металлированного производного VIII и II используют температуру в пределах от около -50 до -10°C .

4. Способ по п.3, где стереоцентр α имеет S-конфигурацию, $r = 1$, R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют



или

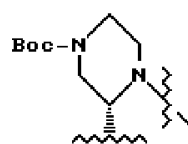


R^3 выбирают из группы, состоящей из фенила,



R^4 - трет-бутил.

5. Способ по п. 4, где сильным основанием является н-бутиллитий, R^3 - фенил, а R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют



6. Способ по п.1, включающий, кроме того, стадию получения соединения формулы II посредством реакции амина формулы III



в присутствии основания, где G является защитной группой, выбранной из 3-нитробензолсульфонила и трифторометансульфонила.

7. Способ по п.6, где G - 3-нитробензолсульфонил.

8. Способ по п.7, где амином формулы III является (S)-2-трет-бутилкарбоксамид-4-трет-бутоксикарбонилпиперазин.

9. Способ по п.8, который, кроме того, включает в себя следующие стадии:

(а) взаимодействие раствора (S)(R)-2-трет-бутилкарбоксамидпиперазина с кислотой в водно-органической смеси

растворителей, где кислоту выбирают из группы, включающей (+) или (-) винную кислоту, (+) или (-) миндальную кислоту, (+) или (-) дибензоилвинную кислоту, D- или L-пироглутаминовую кислоту, (+) или (-) ди-0,0'-п-толуолвинную кислоту, (+) или (-) яблочную кислоту, (+) или (-) 10-камфорсульфовую кислоту, (+) или (-) 3-бromo-10-камфорсульфовую кислоту и (+) или (-) 3-хлоро-10-камфорсульфовую кислоту;

(b) нагревание смеси для растворения любых образующихся твердых веществ;

(c) охлаждение смеси;

(d) выделение

(S)-2-трет-бутилкарбоксамид-пиперазина в виде осажженных кристаллов или из маточного раствора и

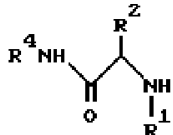
(e) обработку выделенного (S)-энантиомера основанием, а затем HCO_2O ;

с продуцированием

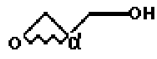
(S)-2-трет-бутилкарбоксамид-4-трет-бутоксика рбонилпиперазина.

10. Способ по п.1, который, кроме того, включает в себя следующие стадии:

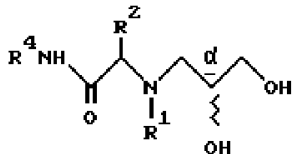
а) проведение реакции амина формулы III



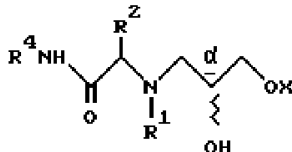
с глицидом формулы V



с получением соединения формулы VI



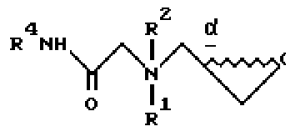
(b) обработку соединения VI активирующим агентом, выбранным из группы, включающей в себя п-толуолсульфонилхлорид, метансульфонилхлорид и ангидрид трифторометансульфоновой кислоты, с получением соединения VII



(c) обработку соединения VII сильным основанием с получением соединения формулы II, где X является группой, выбранной из п-толуолсульфонил, метансульфонил и трифторометансульфонил.

11. Способ по п. 10, где сильное основание в стадии (c) выбирают из группы, включающей в себя NaNH , $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{KOC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{NaOC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, диизопропиламид лития, н-бутиллитий и бис(триметилсилил)амид лития, а X - п-толуолсульфонил.

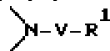
12. Способ получения производных α -аминоэпоксидов формулы II



где стереоцентр α имеет либо R-, либо

S-конфигурацию либо является рацемическим;

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и незамещенного $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -алкила, или R^1 и R^2 , объединенные вместе с атомом азота, с которым связан R^1 , и атомом углерода, с которым связан R^2 , образуют 3 - 10-членную моноциклическую насыщенную кольцевую систему, состоящую из азота, с которым связан R^1 , 1 - 8 атомов углерода и одного гетероатома, имеющую формулу

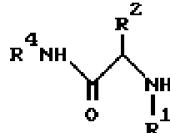


где V отсутствует или представляет $-\text{COO}-$;

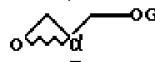
R^1 определен выше, или



$\text{R}^4 - \text{C}_1 - \text{C}_5$ -алкил с прямой или разветвленной цепью, отличающийся тем, что осуществляют реакцию амина формулы III



где R^1 , R^2 и R^4 имеют указанные значения, с глицидом формулы IV



где G является защитной группой, выбранной из 3-нитробензолсульфонил и трифторметансульфонил, в присутствии основания.

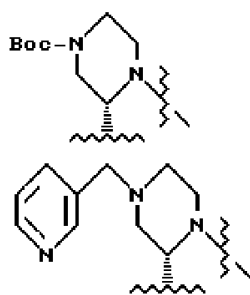
13. Способ по п.12, где основание выбирают из группы, включающей диизопропилэтиламин, карбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, триэтиламин, пиридин и диметиланилин.

14. Способ по п.13, где реакцию осуществляют в растворителе, выбранном из группы, включающей диметилформамид, N-метилпирролидинон, ацетон, бутанон, ацетонитрил, трет-бутиловый спирт, трет-амиловый спирт, 2-пропанол, N-этилпирролидинон, 1,1,3,3-тетраметилмочевину, диметилсульфоксид, 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон, тетраметилсульфон, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, пиридин, воду или их комбинации.

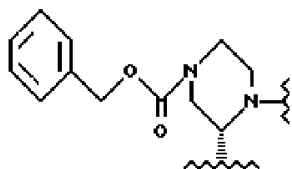
15. Способ по п. 14, где основание выбирают из диизопропилэтиламина и карбоната калия, а растворитель - из диметилформамида, N-метилпирролидинона, ацетона, 2-бутанона и ацетонитрила.

16. Способ по п.15, где стереоцентр α имеет S-конфигурацию, G -

3-нитробензолсульфонил; R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют циклическую структуру, выбранную из группы, состоящей из



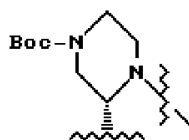
или



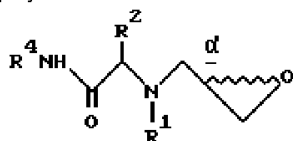
а R^4 - трет-бутил.

17. Способ по п.16, где растворителем является диметилформамид, а основанием - диизопропилэтиламин.

18. Способ по п.17, где R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют собой



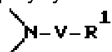
19. Производные α -аминоэпоксидов формулы II



где стереоцентр α имеет либо R-, либо

S-конфигурацию либо является рацемическим;

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и незамещенного $C_1 - C_4$ -алкила, или R^1 и R^2 , объединенные вместе с атомом азота, с которым связан R^1 , и атомами углерода, с которым связан R^2 , образуют 3 - 10-членную моноциклическую насыщенную кольцевую систему, состоящую из азота, с которым связан R^1 , 1 - 8 атомов углерода и одного гетероатома, имеющую формулу



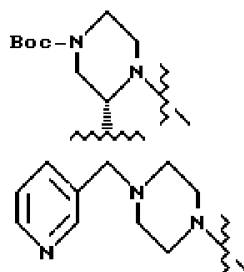
где V отсутствует или представляет $-\text{COO}-$;

R^1 определен выше, или

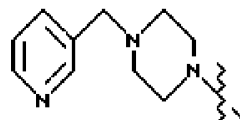


R^4 - $C_1 - C_5$ -алкил с прямой или разветвленной цепью.

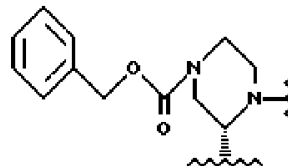
20. Соединение по п. 19, где стереоцентр α имеет S-конфигурацию, R^4 - трет-бутил, R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют циклическую структуру, выбранную из группы, состоящей из



5



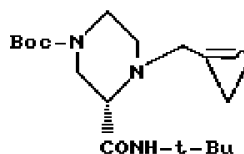
10



15

21. 1-((R)-2', 3'-Эпоксипропил)-(S)-2-трет-бутилкарбоксамид-4-третбутоксикарбонилпиперазин формулы

20



25

22. Способ получения и выделения (S)-2-трет-бутилкарбоксамидпиперазина, включающий в себя следующие стадии:

(a) взаимодействие раствора (S)(R)-2-трет-бутилкарбоксамид-пиперазина с кислотой в водно-органической смеси растворителей, где кислоту выбирают из группы, включающей (+)- или (-)-винную кислоту, (+)- или (-)-миндальную кислоту, (+)- или (-)-дипензиловую кислоту, D- или L-пироглутаминовую кислоту, или (+) или (-)-ди-0,0'-п-толуол-винную кислоту, (+)- или (-)-яблочную кислоту, (+)- или (-)-10-камфорсульфоновую кислоту, (+)- или (-)-3-бromo-10-камфорсульфоновую кислоту и (+)- или (-)-3-хлоро-10-камфорсульфоновую кислоту;

(b) нагревание смеси для растворения любых образующихся твердых веществ;

(c) охлаждение смеси;

(d) в случае, если осажденные кристаллы состоят преимущественно из (S)-антипода, то выделение осажденных кристаллов из маточного раствора, и

(e) в случае, если маточный раствор состоит преимущественно из (S)-антипода, то выделение осажденных кристаллов из этого маточного раствора и выделение (S)-антипода.

23. Способ по п.22, где кислоту выбирают из (1)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты и (L)-пироглутаминовой кислоты.

24. Способ по п.23, где органический растворитель в водно-органической смеси растворителей выбирают из тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, ацетонитрила, диметилформамида, 1-метил-2-пирролидинона, диметоксиэтана, этилацетата, C_{1-4} -спирта или их комбинаций.

25. Способ по п.24, где органический растворитель выбирают из C_{1-4} -спирта или комбинации C_{1-4} -спирта и ацетонитрила.

26. Способ по п.25, где C_{1-4} -спирт выбирают из 1-пропанола и этанола.

27. Способ по п.26, где объем воды составляет 15% или менее.

28. Способ по п.27, где объем воды

составляет 5% или менее.
29. Способ по п.28, где охлаждение в

стадии (с) осуществляют при температуре от
около 20°С до комнатной температуры.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2 1 3 4 2 6 3 C 1

Схема 1

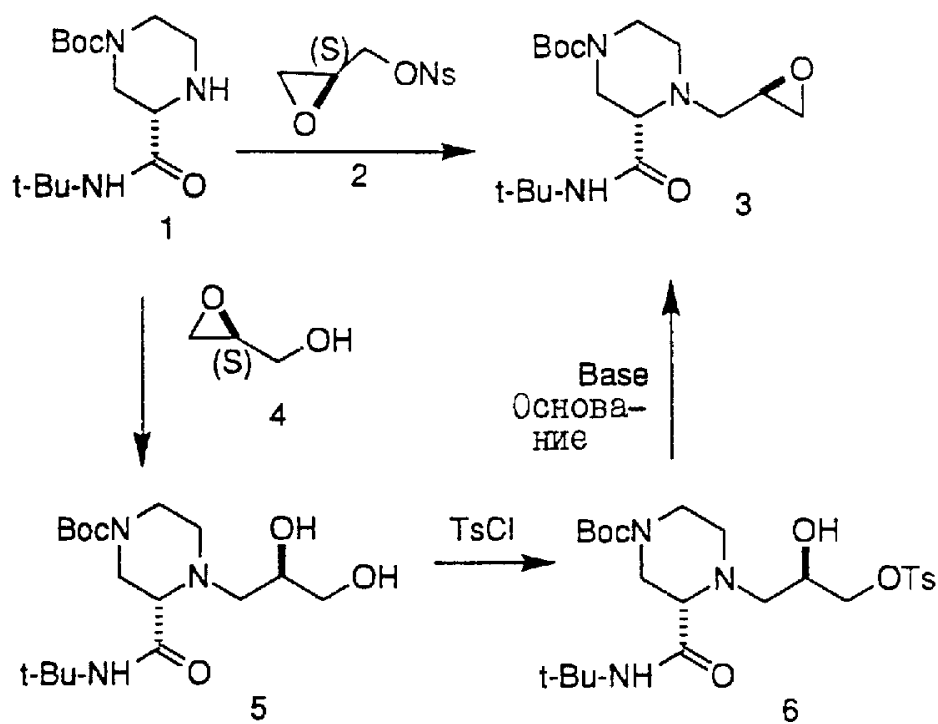


Схема 2

