

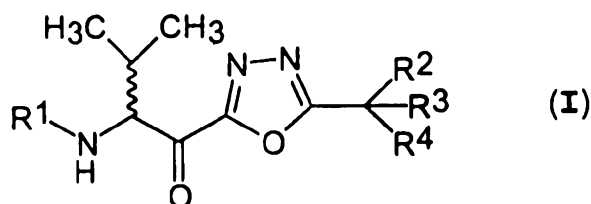
P0200476

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1,3,4-Oxadiazol-származékok és eljárás előállításukra

A találmány tárgyát az

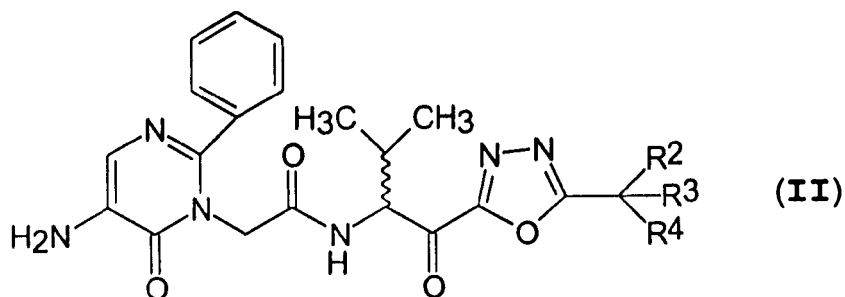


általános képletű vegyületek — ahol

R¹ hidrogénatom vagy amino-védőcsoport;

R², R³ és R⁴ egymástól függetlenül alkil-, cikloalkil-, szubsztituált fenilcsoport vagy 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport, vagy

R³ és R⁴ együtt egy 2-6 szénatomos alkilén-csoportot képez — és előállításuk képezi, valamint a



általános képletű oxadiazol-származékok — ahol a szubsztituensek az előbb megadottak — előállítására szolgáló eljárás az előbbi származékok alkalmazásával.

A találmány szerint a (II) általános képletű vegyületek kevesebb lépésben és jobb kitermeléssel állíthatók elő.

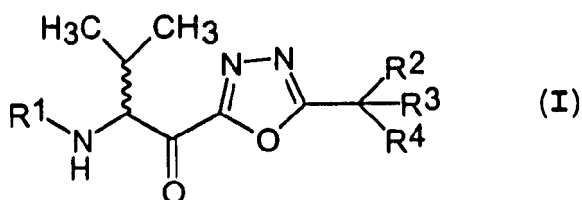
PK

1,3,4-Oxadiazol-származékok és eljárás előállításukra

A találmány tárgyát gyógyszerhatóanyagok előállítására intermedierként alkalmas oxadiazol-származékok, az előállításukra szolgáló eljárás és az intermedierek alkalmazásával 1,3,4-oxadiazol-származékok előállítására szolgáló eljárás képezi.

Pontosabban, a találmány

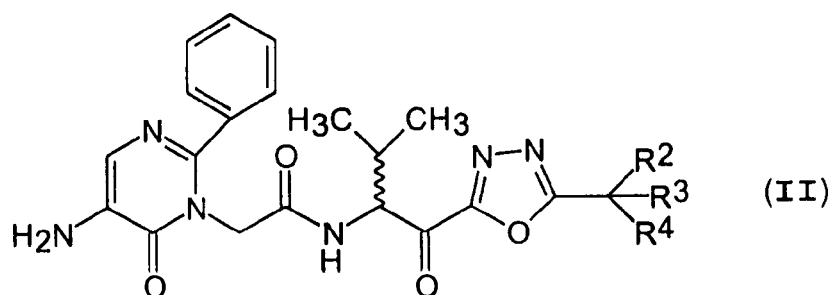
(1) az



általános képletű vegyületekre (amely képletben az összes szimbólum jelentése az alábbiakban megadott), nem toxikus sókra és hidrátjaikra;

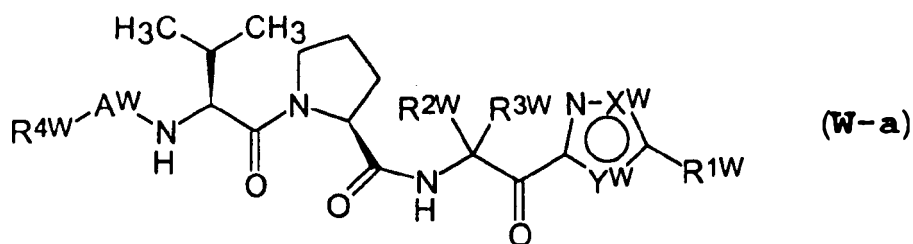
(2) az előbbieket előállítására szolgáló eljárásra; és

(3) a

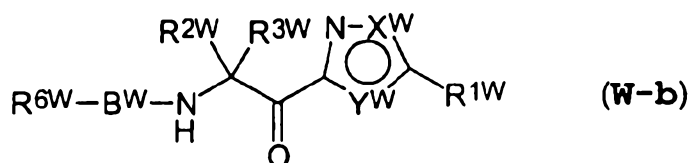


általános képletű vegyületek (amely képletben az összes szimbólum jelentése az alábbiakban megadott) előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik, amelyben az előbbi vegyületeket alkalmazuk.

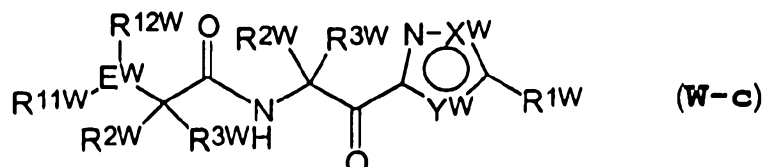
A WO9824806 számú szabadalmi irat közli, hogy a



általános képletű vegyületek, a



általános képletű vegyületek és a



általános képletű vegyületek — amely képletek

X^W és Y^W jelentése egymástól függetlenül oxigén-, kén- vagy adott esetben szubsztituált nitrogénatom;

R^{1W} jelentése különböző szubsztituensek, például adott esetben szubsztituált alkilcsoport, hidroxicsoport és aminocsoport;

R^{2W} és R^{3W} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy különböző szubsztituensek, például adott esetben szubsztituált alkilcsoport;

A^W jelentése egyes kötés, $-CO-$, $-NHCO-$, $-SO_2-$ csoport vagy hasonló;

R^{4W} jelentése hidrogénatom vagy különböző szubsztituensek, például adott esetben szubsztituált alkilcsoport;

B^W jelentése $-SO_2-$, $-CO-$ csoport vagy hasonló; és

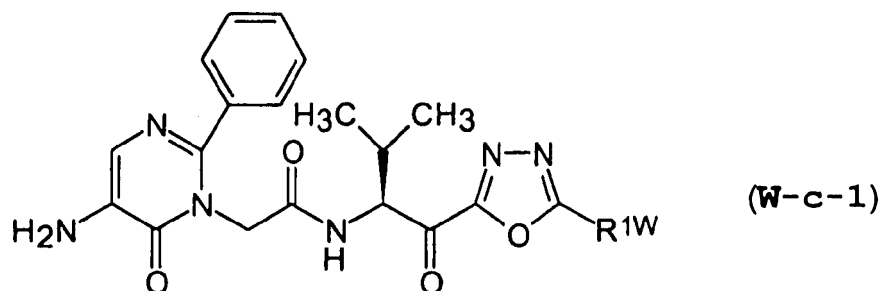
R^{11W} , R^{12W} és E^W együttesen gyűrűt képeznek;

azzal a fenntartással, hogy ezek a definíciók a leírásból szár-

mazó kivonatok) —

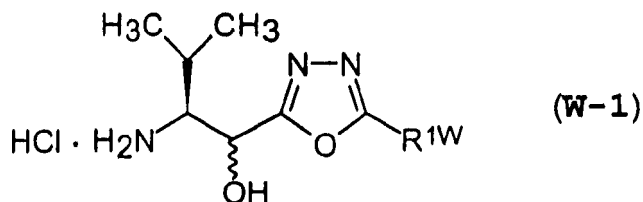
szerin proteáz (különösen elasztáz) inhibitorként alkalmazhatók.

A leírást részletesen áttekintve, az ismertet egy



általános képletű vegyületet (amelyben R^{1W} jelentése ugyanaz, mint a fentebb megadott) a (W-c) általános képletű vegyületek között.

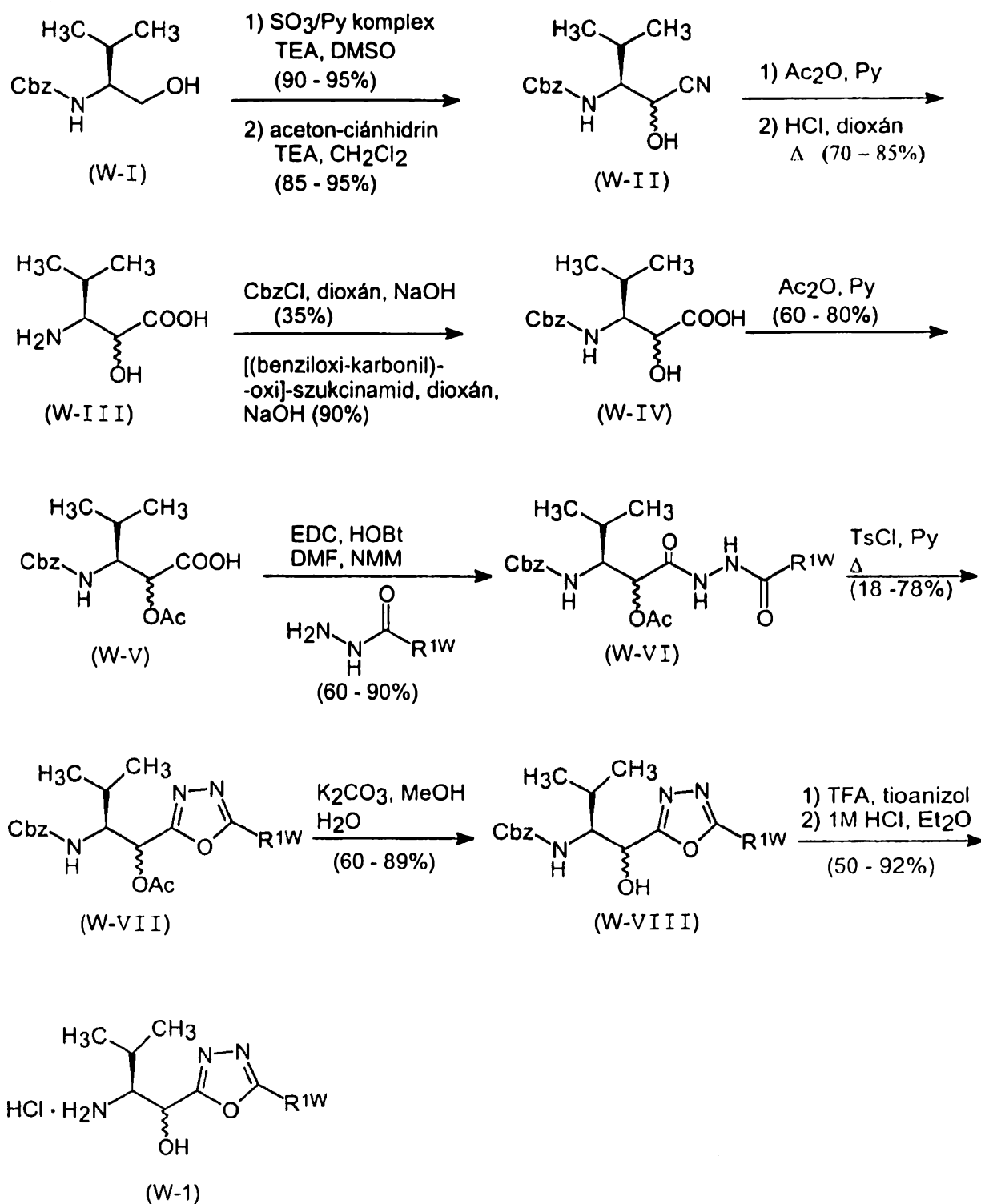
A leírásban különböző inhibitorokat állítanak elő kulcs-intermedierként egy



általános képletű vegyületet (amelyben R^{1W} jelentése ugyanaz, mint a fentebb megadott) alkalmazva. A leírás szerint a (W-1) általános képletű vegyületet az alábbi 1. és 2. reakcióvázlat szerint állítják elő.

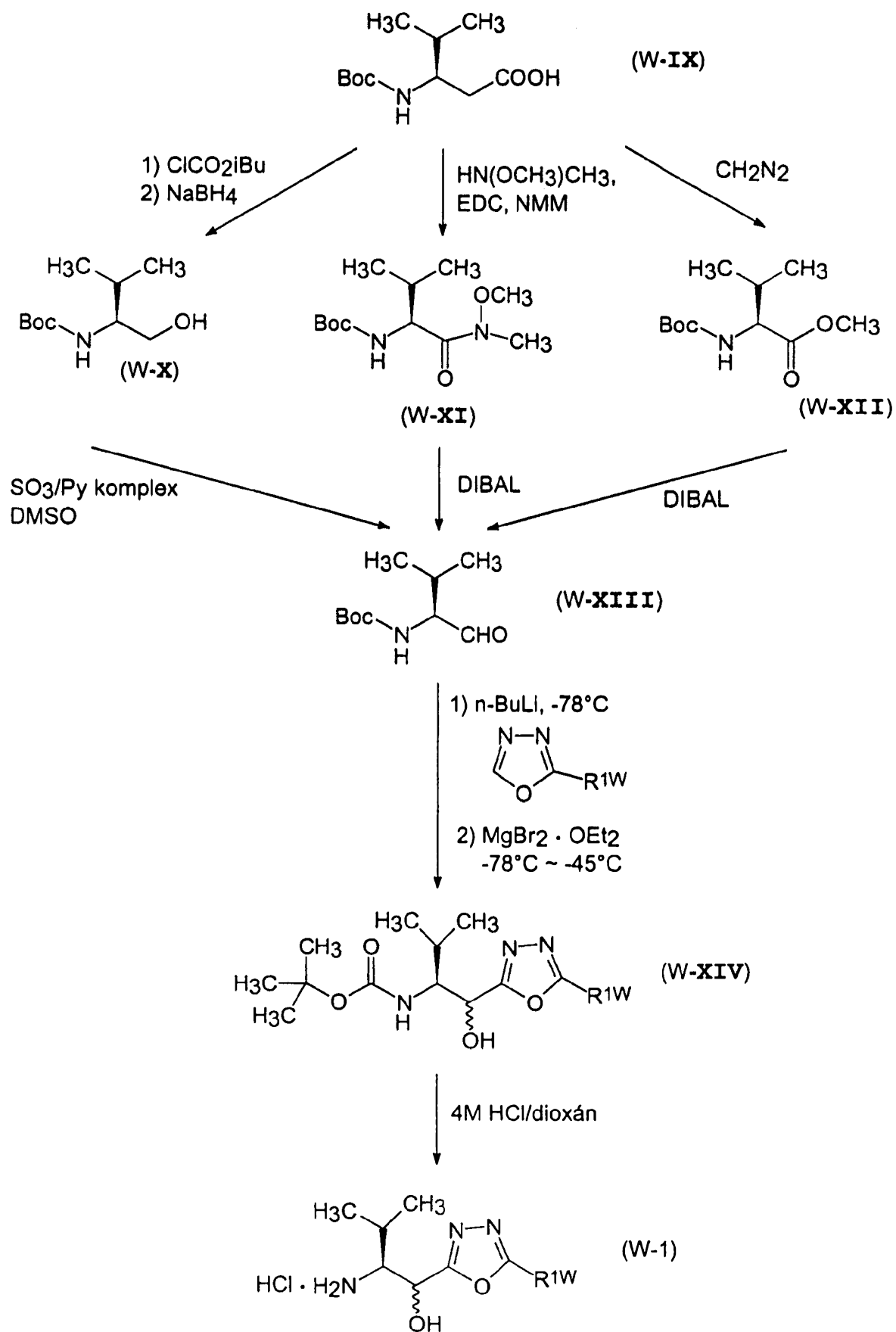
Az 1. reakcióvázlatban „Cbz” jelentése [(benzil-oxi)-karbonil]-csoport, „Py” piridin, „TEA” trietil-amin, „DMSO” dimetil-szulfoxid, „Ac₂O” ecetsavanhidrid, „EDC” 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidroklorid, „HOBT” 1-hidroxibenzotriazol, „DMF” dimetil-formamid, „NMM” N-metil-morfolin, „Ts” tozilcsoport, „TFA” trifluor-ecetsav, „Me” metilcsoport és „Et” etilcsoport.

1. reakcióvázlat



A 2. reakcióvázlatban „Boc” jelentése terc-butoxi-karbonil-csoport, „iBu” izobutil-csoport, „DIBAL” diizobutil-alumínium-hidrid, és „nBuLi” n-butil-lítium. A többi szimbólum jelentése ugyanaz, mint a fentebb megadott.

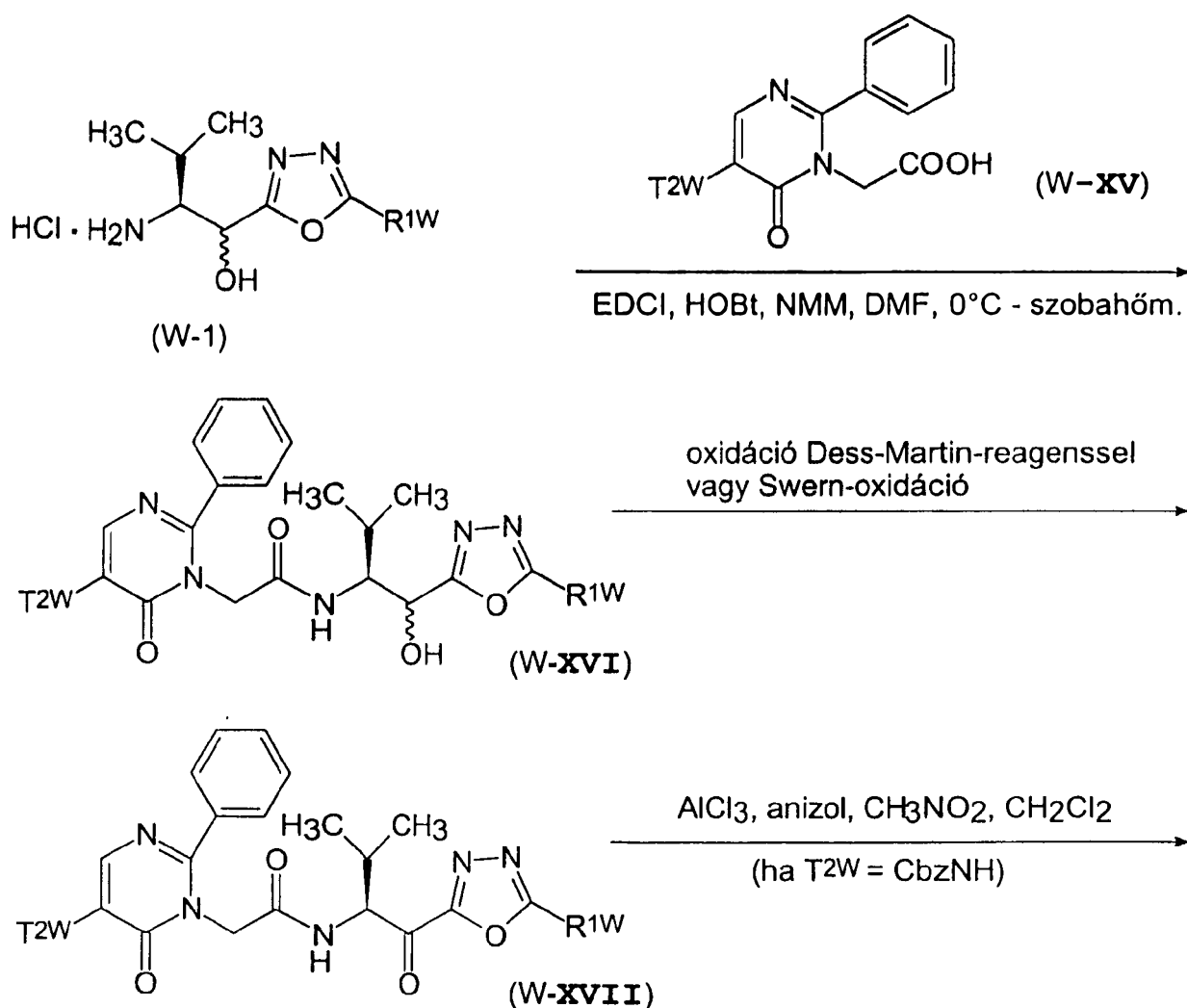
2. reakcióvázlat

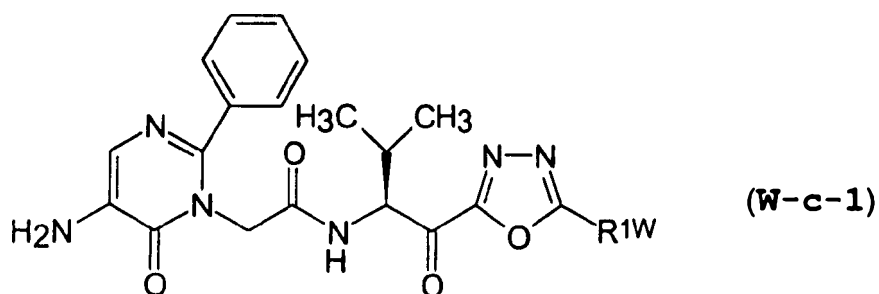


A leírás azt is ismerteti, hogy a (W-c) általános képletű vegyületek közé tartozó (W-c-1) általános képletű vegyületet a (W-1) általános képletű vegyület alkalmazásával állítják elő a 3. reakcióvázlat szerint.

A 3. reakcióvázlatban „T^{2W}” jelentése hidrogénatom vagy ((benzil-oxi)-karbonil)-amino-csoport, és a többi szimbólum jelentése a fentebb megadott. A Dess-Martin-reagenst alkalmazó oxidáció és a Swern-oxidáció ismert eljárások.

3. reakcióvázlat





Az 1. reakcióvázlat szerinti eljárás, amellyel előállítjuk a (W-1) általános képletű vegyületet, sok (10) lépésből áll, így ennek elégtelen a hatékonysága.

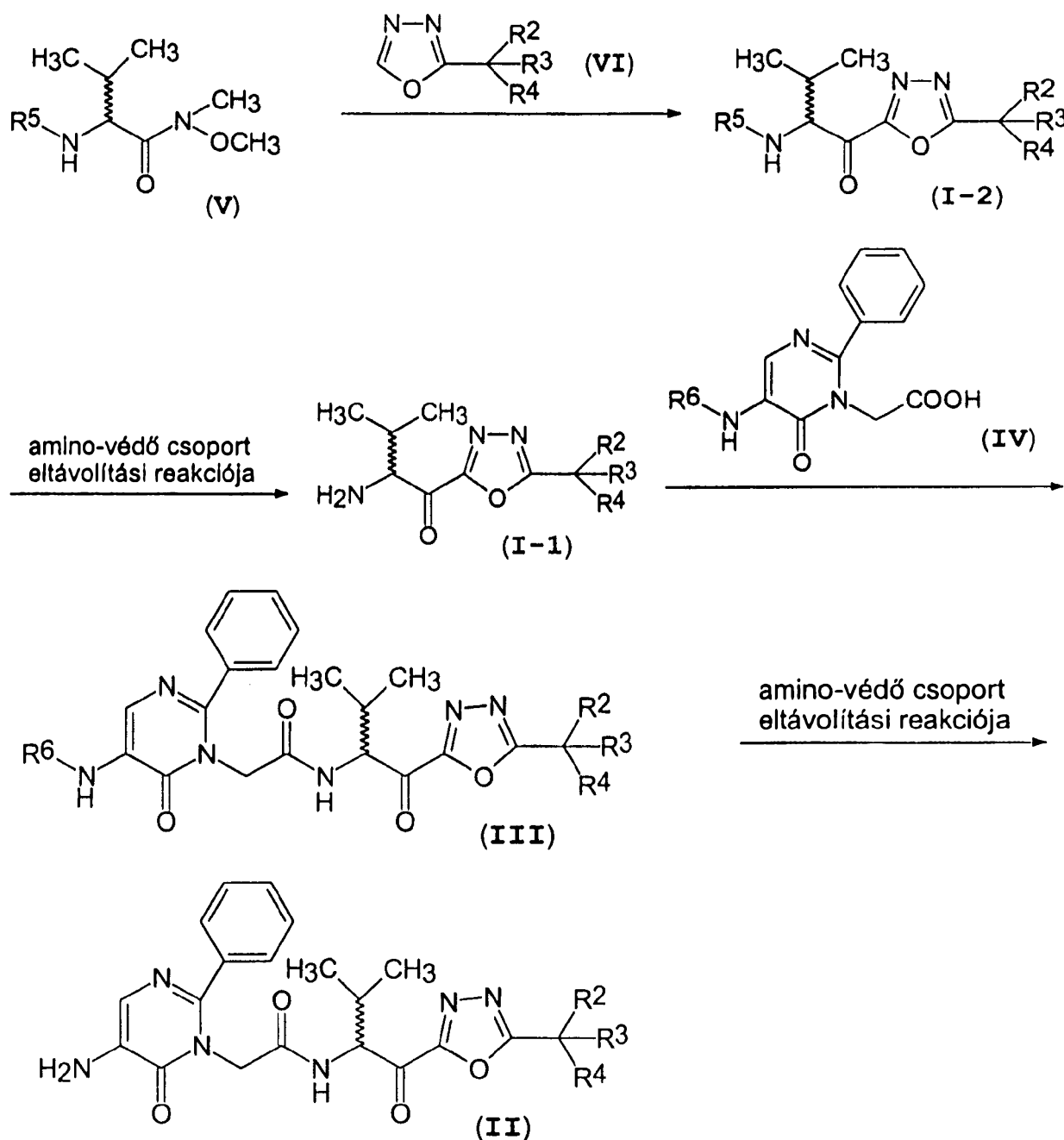
A feltalálók kiterjedt vizsgálatokat végeztek hatékony eljárást keresve a (W-c-1) általános képletű vegyületek előállítására, amely vegyületek ígéretesek mint gyógyszerhatóanyagok. Ennek eredményeként találták a 4. reakcióvázlaton bemutatott eljárást a (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben az (I-1) és (I-2) általános képletű új vegyületeket, nevezetesen az (I) általános képletű vegyületeket alkalmazzák kulcsintermediereként.

A 4. reakcióvázlatban R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül:

- (1) 1-8 szénatomos alkilcsoport,
- (2) 3-7 szénatomos cikloalkil-csoport,
- (3) fenilcsoport,
- (4) egy-három 1-8 szénatomos alkilcsoporttal, 1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal és trifluor-metoxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy
- (5) 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport; vagy
- (6) R^3 és R^4 együttesen 2-6 szénatomos alkilén-csoportot jelent; és

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül amino-védőcsoport.

4. reakcióvázlat



A feltalálók kipróbálták a 2. és 3. reakcióvázlatokon bemutatott hagyományos eljárásokat annak felderítésére, hogy a (II) általános képletű vegyület — amelyben R^2 , R^3 és R^4 mind metilcsoportot jelent — teljes szintézisének kitermelése 18 % hat lépés során (lásd az alább leírt összehasonlító példákat,

amelyekben a (W-XI) képletű vegyületet alkalmaztuk kiindulási anyagként). Az összehasonlító példákban a Swern-oxidációt alkalmaztuk a (W-XVII) általános képletű vegyület előállítására.

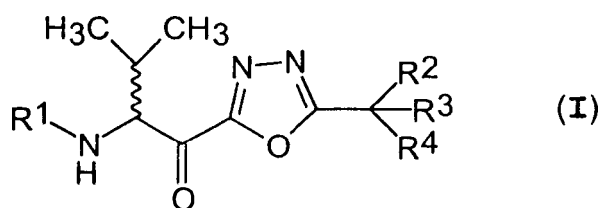
Másrészt a találmány eljárása szerint, amelyet a 4. reakcióvázlaton mutatunk be, a (II) általános képletű vegyület — amelyben R^{1W} jelentése terc-butil-csoport — teljes szintézisének kitermelése 65 % négy lépés során (lásd az alább leírt példákat). A példákban terc-butoxi-karbonil-csoportot alkalmazunk R^5 amino-védőcsoportként az (V) és az (I-2) általános képletű vegyületekben, és [(benzil-oxi)-karbonil]-csoportot alkalmazunk R^6 amino-védőcsoportként a (IV) és a (III) általános képletű vegyületekben.

Ezért a találmány szerinti eljárás lehetővé teszi, hogy a (II) általános képletű vegyületet kevesebb lépésben és nagyobb kitermeléssel kapjuk meg. Más szavakkal, a találmány szerinti eljárás kettővel kevesebb lépésben, három-négyszeres kitermeléssel adja a kívánt vegyületet.

A feltalálók azt találták, hogy a (II) általános képletű vegyület hatékonyan előállítható a 4. reakcióvázlattal ábrázolt eljárással, amely az (I) általános képletű új vegyületeket alkalmazza, és így teljessé teszi a találmányt.

A találmány

1) az



általános képletű vegyületekre — amely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy amino-védőcsoport;

R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül

(1) 1-8 szénatomos alkilcsoport,

(2) 3-7 szénatomos cikloalkil-csoport,

(3) fenilcsoport,

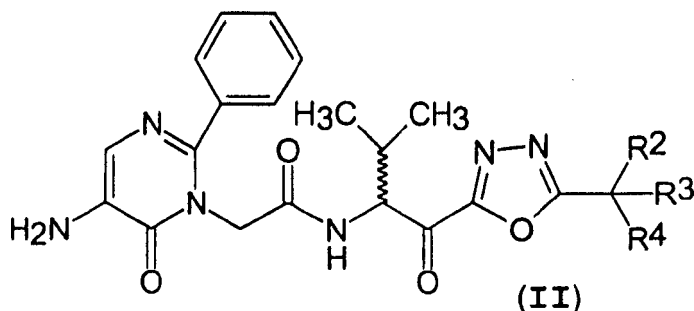
(4) egy-három 1-8 szénatomos alkilcsoporttal, 1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal vagy trifluor-metoxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy

(5) 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport; vagy

R^3 és R^4 együttesen 2-6 szénatomos alkilén-csoportot jelent — és nem toxikus sóikra és hidrátjaikra;

2) az (I) általános képletű vegyület előállítására szolgáló eljárásra; és

3) a



általános képletű vegyületek — amely képletben az összes szimbólum jelentése ugyanaz, mint az előbbiekben megadott — előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik, beleértve az (I) általános képletű vegyületek alkalmazását.

Az „1-8 szénatomos alkilcsoport” az itt használt értelemben metil-, etil-, propil-, butil- pentil-, hexil-, heptil- vagy oktil-csoportot vagy ezek izomerét jelenti.

A „3-7 szénatomos cikloalkil-csoport” az itt használt érte-

leben ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptil-csoportot jelent.

Az „1-8 szénatomos alkoxi-csoport” az itt használt értelemben metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, pentiloxi-, hexiloxi-, heptiloxi- vagy oktiloxi-csoportot vagy ezek izomerét jelenti.

A „halogénatom” az itt használt értelemben fluor-, klór, bróm- vagy jódatomot jelent.

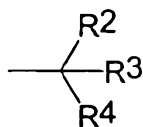
A „2-6 szénatomos alkilén-csoport” az itt használt értelemben etilén-, trimetilén-, tetrametilén-, pentametilén- vagy hexametilén-csoportot jelent.

A találmányban az R^1 , R^5 vagy R^6 által jelzett amino-védő-csoport lehet [(benzil-oxi)-karbonil]-, terc-butoxi-karbonil-, trifluor-acetil-csoport és hasonló, de nem csak ezekre korlátozódik, amennyiben olyan csoportot jelent, amely könnyen és szelektíven eltávolítható. Hasznosak például azok, amelyeket T. W. Greene ír le a Protective Groups in Organic Synthesis című munkában [(Wiley, New York (1991))].

Az R^1 és R^5 által jelzett amino-védőcsoport előnyösen terc-butoxi-karbonil- vagy [(benzil-oxi)-karbonil]-csoport, előnyösebben terc-butoxi-karbonil-csoport.

Az R^6 által jelzett amino-védőcsoport előnyösen [(benzil-oxi)-karbonil]-csoport.

A találmányban az



általános képletű csoport előnyösen olyan csoport, amelyben

R^2 , R^3 és R^4 mindegyike 1-8 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R^2 fenilcsoportot, és R^3 és R^4 mindegyike 1-8 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R^2 3,4-metiléndioxi-fenil-csoportot, és R^3 és R^4 mindegyike 1-8 szénatomos alkilcsoportot jelent; és

R^2 1-8 szénatomos alkilcsoportot, és R^3 és R^4 együttesen 2-6 szénatomos alkilén-csoportot jelent;

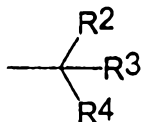
előnyösebben olyan csoport, amelyben

R^2 , R^3 és R^4 mindegyike 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R^2 fenilcsoportot, és R^3 és R^4 mindegyike 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R^2 3,4-metiléndioxi-fenil-csoportot, és R^3 és R^4 mindegyike 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; és

R^2 1-4 szénatomos alkilcsoportot, és R^3 és R^4 együttesen 2-5 szénatomos alkilén-csoportot jelent; és legelőnyösebben az



általános képletű csoport α,α -dimetil-3,4-metiléndioxi-benzil-, terc-butyl-, α,α -dimetil-benzil- vagy 1-metil-ciklopropil-csoportot jelent.

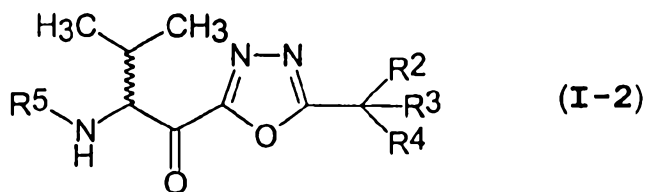
A találmányban, amint az nyilvánvaló a szakterületen járatosak számára, a  jel azt jelenti, hogy a kötés a papír síkja előtt van (β -helyzetben), hacsak másképp nem jelezzük; a  jel azt jelenti, hogy a kötés a papír síkja mögött van (α -helyzetben), hacsak másképp nem jelezzük; a  jel azt jelenti, hogy a vegyületben a kötés β -helyzetben vagy α -helyzetben van,

vagy a vegyület ezeknek a vegyületeknek a keveréke; és a $\diagdown$ jel azt jelenti, hogy a vegyület egy, a kötést β -helyzetben és egy, a kötést α -helyzetben magában foglaló vegyület keverékéből áll.

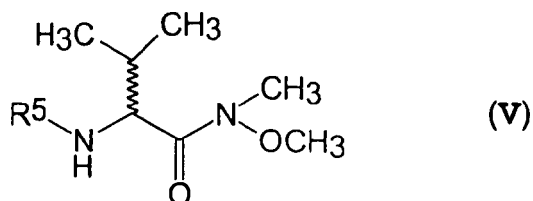
A találmány oltalmi körén belül van az összes elképzelhető izomer, hacsak másképp nem jelezzük. Például egy alkil-, alkoxi- és alkilén-csoport magában foglalja az egyenes láncú és az elágazó láncú csoportokat. A találmány oltalmi körébe tartozik valamennyi, az aszimmetrikus szénatom jelenlétének köszönhető izomer (például R- vagy S-formák, α - vagy β -formák, enantiomerek és diasztereomerek) és az optikai forgatóképességgel rendelkező optikailag aktív vegyületek (vagyis D-, L-, d- vagy l-formák).

Az (I) általános képletű vegyület előállítható az alább leírt (1) és (2) eljárásokkal, az alább leírt példák szerinti eljárásokkal, vagy ismert eljárásokkal.

(1) Az (I) általános képletű vegyületek közül egy olyan vegyületet, amelyben R^1 jelentése amino-védőcsoport, vagyis egy

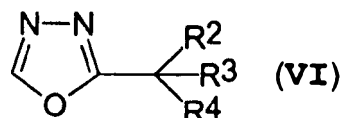


általános képletű vegyületet — amelyben az összes szimbólum jelentése ugyanaz, mint a fentiekben megadott — úgy állítunk elő, hogy egy



általános képletű vegyületet — amelyben R^5 jelentése ugyanaz,

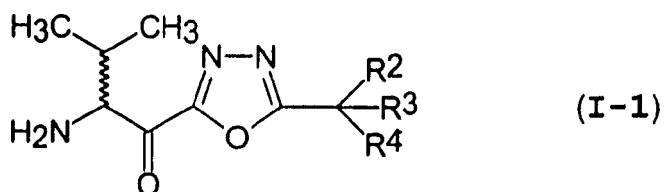
mint a fentiekben megadott — és egy



általános képletű vegyületet — amelyben az összes szimbólum jelentése ugyanaz, mint a fentiekben megadott — reagáltatunk.

Az (V) és (VI) általános képletű vegyületek közötti reakciót egy inert szerves oldószerben (például kloroform, metilén-diklorid, dietil-éter, tetrahidrofurán, toluol, dimetil-formamid vagy hasonló) egy bázis [például lítium-diizopropil-amid (LDA) vagy hasonló] és egy tercier amin (például tetrametil-etilén-diamin vagy hasonló) jelenlétében, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ között hajtjuk végre.

(2) Az (I) általános képletű vegyületek közül egy olyan vegyületet, amelyben R^1 jelentése hidrogénatom, vagyis egy



általános képletű vegyületet — amelyben az összes szimbólum jelentése ugyanaz, mint a fentiekben megadott — úgy állítunk elő, hogy az (I-2) általános képletű vegyületet olyan reakciónak vetjük alá, amellyel eltávolítjuk az amino-védőcsoportot.

Az amino-védőcsoportot eltávolító reakció lehet például:

- 1/ a védőcsoport eltávolítása alkálikus körülmények között,
- 2/ a védőcsoport eltávolítása savas körülmények között, és
- 3/ a védőcsoport eltávolítása hidrolízissel.

Részletesebben,

1/ a védőcsoport alkálikus körülmények közötti eltávolítását végezhetjük például $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ között egy szerves oldószerben

(például metanol, tetrahidrofuran, dioxán, dimetil-formamid vagy hasonló), egy alkálifém-hidroxidot (például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, lítium-hidroxid vagy hasonló), egy alkáliföldfém-hidroxidot (például bárium-hidroxid, kalcium-hidroxid vagy hasonló), egy szerves amint (például trietil-amin, N-metil-morfolin, diizopropil-etil-amin, piperidin vagy hasonló) vagy egy kvaterner ammóniumsót (például tetrabutyl-ammónium-fluorid vagy hasonló), ezek vizes oldatát vagy ezek keverékét alkalmazva.

2/ A védőcsoport savas körülmények közötti eltávolítását végezhetjük például 0 °C és 100 °C között egy szerves oldószerben (például metilén-diklorid, kloroform, dioxán, etil-acetát, anizol vagy hasonló) vagy oldószer nélkül, egy szerves savat (például ecetsav, trifluor-ecetsav, metánszulfonsav, trimetil-szilil-jodid vagy hasonló) vagy egy szervetlen savat (például sósav, kénsav vagy hasonló) vagy ezek keverékét (például hidrogén-bromid/ecetsav vagy hasonló) alkalmazva.

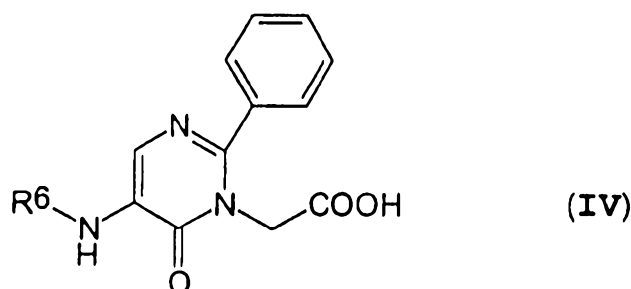
3/ A védőcsoport hidrolízissel történő eltávolítását végezhetjük például egy inert oldószerben [például, éterek (tetrahidrofuran, dioxán dimetoxi-etán, dietil-éter stb.), alkoholokban (metanol, etanol, stb.), benzol jellegű oldószerekben (benzol, toluol, stb.), ketonokban (aceton, metil-etil-keton, stb.), nitrilekben (acetonitril, stb.), amidokban (dimetil-formamid, stb.), vízben, etil-acetátban, ecetsavban vagy az előzők közül kettő vagy több elegyében, egy hidrogénező katalizátor (például palládiumos szén, palládium-korom, palládium, palládium-hidroxid, platina-dioxid, nikkel, Raney nikkel, ruténium-klorid vagy hasonló) és egy szervetlen sav (például sósav, kénsav, hipoklórossav, bórsav, tetrafluor-bórsav vagy hasonló) jelenlé-

tében vagy anélkül vagy egy szerves sav (például, ecetsav, p-toluolszulfonsav, oxálsav, trifluor-ecetsav, hangyasav vagy hasonló) jelenlétében, hidrogén-atmoszférában vagy normál nyomáson vagy túlnyomás alatt, vagy ammónium-formiát jelenlétében, 0 °C és 200 °C között. Sav alkalmazásakor a sav alkalmazható sója formájában is.

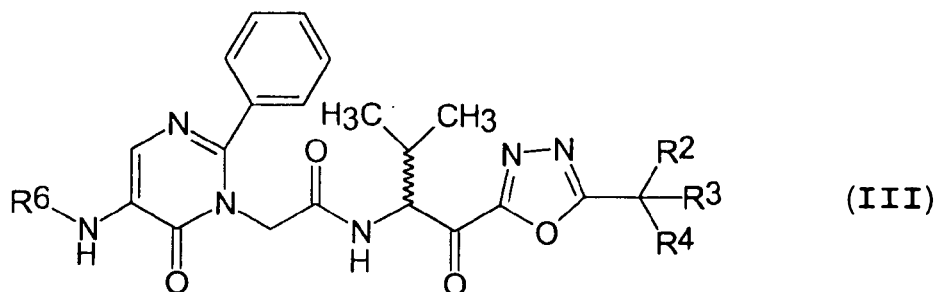
Amint az könnyen érthető a szakterületen járatosak előtt, a találmány szerinti kívánt vegyülethez könnyen hozzájuthatunk ezen reakciók alkalmas kiválasztásával.

Az (I-2) általános képletű vegyületről a védőcsoportot előnyösen úgy távolítjuk el, hogy a reakciót savas körülmények között vagy hidrolízissel hajtjuk végre.

Az (I-1) általános képletű vegyületet reagáltatjuk a



általános képletű vegyülettel — amelyben R⁶ jelentése ugyanaz, mint a fentiekben megadott — a



általános képletű vegyületté — amelyben az összes szimbólum jelentése ugyanaz, mint a fentiekben megadott. A (III) általános képletű vegyületet létrehozó reakció egy amidálás.

Az amidálás ismert a szakterületen járatosak előtt. Ez példá-

ul lehet egy olyan :

- 1/ eljárás, amelyben egy savhalogenidet alkalmazunk,
- 2/ eljárás, amelyben egy vegyes savanhidridet alkalmazunk, és
- 3/ eljárás, amelyben egy kondenzáló szert alkalmazunk.

Részletesebben,

1) a savhalogenidet alkalmazó eljárást úgy hajtjuk végre, hogy például a (IV) általános képletű vegyületet egy savhalogeniddel (például oxalil-klorid, tionil-klorid vagy hasonló) reagáltatjuk egy inert, szerves oldószerben (például kloroform, metilén-diklorid, dietil-éter, tetrahydrofuran vagy hasonló) vagy oldószer nélkül $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és a forrási hőmérséklet között, és a kapott savhalogenidet az (I-1) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk egy inert szerves oldószerben (például kloroform, metilén-diklorid, dietil-éter, tetrahydrofuran vagy hasonló) egy tercier amin [például piridin, trietil-amin, dimetil-anilin, (dimetil-amino)-piridin vagy hasonló] jelenlétében $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten.

2) A vegyes savanhidridet alkalmazó eljárást úgy hajtjuk végre, hogy például a (IV) általános képletű vegyületet egy savhalogeniddel (például pivaloil-klorid, tozil-klorid, mezil-klorid vagy hasonló) vagy egy savszármazékkal [például etil-(klór-formiát), izobutil-(klór-formiát) vagy hasonló] reagáltatjuk egy inert szerves oldószerben (például kloroform, metilén-diklorid, dietil-éter, tetrahydrofuran vagy hasonló) vagy oldószer nélkül egy tercier amin [például piridin, trietil-amin, dimetil-anilin, (dimetil-amino)-piridin, N-metil-morfolin vagy hasonló] jelenlétében $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, és a kapott vegyes

savanhidridet az (I-1) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk egy inert szerves oldószerben (például kloroform, metilén-diklorid, dietil-éter, tetrahydrofurán vagy hasonló), -20 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten.

3) A kondenzáló szert alkalmazó eljárást úgy hajtjuk végre, hogy például a (IV) általános képletű vegyületet reagáltatjuk az (I-1) általános képletű vegyülettel egy szerves oldószerben (például kloroform, metilén-diklorid, dimetil-formamid, dietil-éter, tetrahydrofurán vagy hasonló) vagy oldószer nélkül egy tercier amin [például piridin, trietil-amin, dimetil-anilin, (dimetil-amino)-piridin vagy hasonló] jelenlétében vagy anélkül egy kondenzáló szert [például 1,3-diciklohexil-karbodiimid (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid (EDC), 1,1'-karbonil-diimidazol (CDI), 2-klór-1-metil-piridínium-jodid vagy hasonló] alkalmazva és 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) jelenlétében vagy anélkül, 0 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten.

Az 1), 2) és 3) reakciót előnyösen inert gáz atmoszférában (például, argon, nitrogén vagy hasonló) hajtjuk végre, vízmentes körülmények között.

Az (I-1) és a (IV) általános képletű vegyület közötti amidálást előnyösen a vegyes savanhidridet alkalmazó eljárással hajtjuk végre.

A (III) általános képletű vegyületet a (II) általános képletű vegyületté átalakító reakció a fenti amino-védőcsoportot eltávolító reakcióval hajtható végre.

Az amino-védőcsoportot eltávolító reakció, amellyel a (III) általános képletű vegyületet a (II) általános képletű vegyületté

alakítjuk át, előnyösen hidrolízissel hajtható végre.

Az (V) és (VI) általános képletű vegyületek a WO9824806 számú szabadalmi iratban vagy az alábbi példákban leírt eljárással állíthatók elő.

A (IV) általános képletű vegyületet az EP 528633 számú szabadalmi iratban (JP-A-5-286946) leírt eljárással állítjuk elő.

A találmányban alkalmazott többi kiindulási anyag és reagens önmagában ismert, vagy ismert eljárásokkal előállítható.

Amint az könnyen érthető a szakterületen járatosak előtt, az (I-2), (I-1), (III) és (II) általános képletű vegyületek optikailag aktív formájukban könnyen előállíthatók egy optikailag aktív vegyület, mint például az (V) általános képletű vegyület alkalmazásával.

Az (V) általános képletű vegyületek közül például az alábbiak ismertek: terc-butil-N-[(1R)-1-[(N'-metil-N'-metoxi-amino)-karbonil]-2-metil-propil]-karbamát (CAS 190260-92-5), terc-butil-N-[(1S)-1-[(N'-metil-N'-metoxi-amino)-karbonil]-2-metil-propil]-karbamát (CAS 160711-20-6), benzil-N-[(1S)-1-[(N'-metil-N'-metoxi-amino)-karbonil]-2-metil-propil]-karbamát (CAS 114744-84-2) és hasonló. Ezen optikailag aktív vegyületek alkalmazása könnyen nyújtja például az alábbi vegyületeket: N-[(1R)-1-[(2-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-karbonil]-2-metil-propil]-2-[5-[(benzil-oxi)-karbonil]-amino]-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il]-acetamid; N-[(1S)-1-[(2-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-karbonil]-2-metil-propil]-2-[5-[(benzil-oxi)-karbonil]-amino]-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il]-acetamid, és hasonlókat a (III) általános képletű vegyületek közül; és



N-[(1R)-1-[(2-terc-butyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-karbonil]-2-metil-propil]-2-(5-amino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-yl)-acetamid, N-[(1S)-1-[(2-terc-butyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-karbonil]-2-metil-propil]-2-(5-amino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-yl)-acetamid, és hasonlókat a (II) általános képletű vegyületek közül.

A találmány mindegyik reakciótermékét szokásos tisztítási módszerekkel tisztítjuk, például normál vagy csökkentett nyomáson végzett desztillációval, szilikagélen vagy magnézium-szilikáton végzett nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával, vékonyréteg-kromatográfiával, oszlopkromatográfiával, mosással, átkristályosítással és hasonlókkal. A tisztítás elvégezhető minden egyes reakciónál vagy néhány reakció befejeztével.

Az (I) általános képletű vegyület ismert módszerrel átalakítható egy sóvá. A só előnyösen nem toxikus és vízoldható. Az alkalmas sók közé tartoznak az alkálifémek (például kálium, nátrium és hasonló), az alkáliföldfémek (például kalcium, magnézium és hasonló) sói, ammóniumsók, és szerves aminokkal képzett, gyógyszerészetileg elfogadható (például tetrametil-ammonium, trietil-amin, metil-amin, dimetil-amin, ciklopentil-amin, benzil-amin, fenetil-amin, piperidin, monoetanol-amin, dietanol-amin, trisz(hidroxi-metil)-amino-metán, lizin, arginin, N-metil-D-glükamin) sók és hasonló.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyület ismert eljárással savaddíciós sóvá alakítható. A savaddíciós só előnyösen nem toxikus és vízoldható. Az alkalmas savaddíciós sók példái a szervesetlen savak sói, például hidrogén-kloridok, hidrogén-

-bromidok, szulfátok, foszfátok, nitrátok és hasonló; és a szerves savak sói, például acetátok, trifluor-acetátok, laktátok, tartarátok, oxalátok, fumarátok, maleátok, citrátok, benzoátok, metánszulfonátok, etánszulfonátok, benzolszulfonátok, toluolszulfonátok, izetionátok, glükuronátok, glükonátok és hasonló.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyület vagy nem toxikus sója ismert módszerrel hidrátjává alakítható.

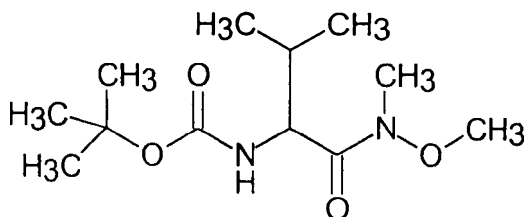
A találmány szerinti eljárás kevesebb lépésben nyújtja a (II) általános képletű vegyületet az (I) általános képletű új intermediér alkalmazásával, és ezért hasznos mint hatékony, ipari méretű eljárás.

A találmányt most részletesebb is bemutatjuk a hivatkozási példákkal, példákkal és összehasonlító példákkal, de a találmány nem korlátozódik csak ezekre.

A kromatográfiás elválasztási és a vékonyréteg-kromatográfiás részben a zárójelben szereplő oldószerek eluensek vagy kifejlesztő oldószerek, és mennyiségi arányukat térfogatban adjuk meg.

1. hivatkozási példa

terc-Butil-N-{1-[(N'-metil-N'-metoxi-amino)-karbonil]-2-metil-propil}-karbamát előállítás:



3,37 kg N,O-dimetil-hidroxil-amin-hidrokloridot és 5,773 kg



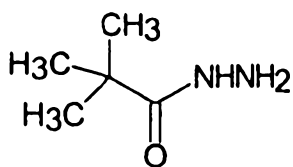
1--etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimidet oldunk 19 liter piridinben szobahőmérsékleten nitrogén-atmoszférában, és 5 °C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten hozzáadunk 5,00 kg 2-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-metil-vajsavat, ezt követően 2 órán át kevertetjük 20-30 °C-on. A reakcióelegyhez hozzáadunk 23,8 liter jeges vizet és 15,8 liter toluolt, és a kapott fázisokat elválasztjuk. A vizes réteget 15,8 liter toluol:etil-acetát (1:1) oldószerkeleggyel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és 40 liter 1M sósavoldattal kétszer mossuk. 7,9 liter etil-acetátot adunk a szerves fázishoz, és az elegyet egymás után kétszer 16 liter telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, kétszer 30 liter vízzel és kétszer 16 liter telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd betöményítjük. A maradékot 12 liter metanolban 40 °C-on oldjuk, és 30 liter vizet hozzáadva szilárd anyagot csapjunk ki, ezután 2 órán át 25 °C-on, majd legalább 2 órán át 5 °C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten kevertetjük. A kicsapódott szilárd anyagot szűrjük, és 5 liter vízzel mossuk. A szilárd anyagot vákuumban, legalább 15 órán át 30 °C-on szárítva 5,16 kg (86 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek az alábbiak a fizikai állandói.

TLC: R_f 0,49 (hexán:etil-acetát = 2:1)

NMR (CDCl₃): δ 5,13 (brd, 1H), 4,57 (brt, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,96 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,8 Hz, 3H).

2. hivatkozási példa

Pivaloil-hidrazin előállítása:



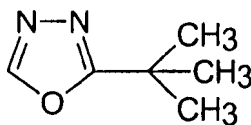
1040 ml metil-pivalátot és 760 ml hidrazin-monohidrátot melegítünk visszafolyató hűtő alatt 14,5 órán át, argon atmoszférában. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és betöményítjük. A maradékot jéggel hűtjük, és a kicsapódott kristályokat szűréssel összegyűjtjük. A szűrt anyagot kétszer 250 ml és egyszer 300 ml hexánnal mosva kapjuk a cím szerinti vegyületet. Továbbá, 510 ml anyalúgot jéggel hűtünk, és a kicsapódott kristályokat szűréssel összegyűjtjük. A szűrt anyagot kétszer 100 ml és egyszer 200 ml hexánnal mosva 571,8 g (63 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek az alábbiak a fizikai állandói.

TLC: Rf 0,59 (kloroform:metanol=1:1)

NMR (CDCl₃): δ 7,06 (brs, 1H), 3,87 (brs, 2H), 1,21 (s, 9H).

3. hivatkozási példa

2-terc-Butil-1,3,4-oxadiazol előállítása:



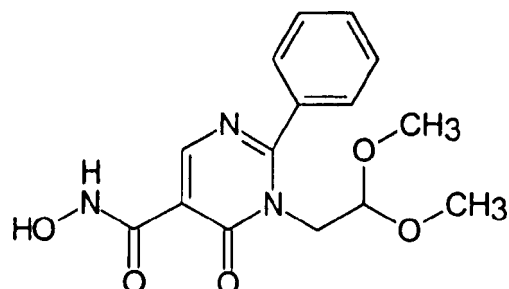
570 g 2. hivatkozási példában előállított vegyület, 805 ml metil-ortoformiát és 14,0 g p-toluolszulfonsv-monohidrát elegyét kevertetés közben 9 órán át melegítjük, miközben ledesztilláljuk a képződött metanolt. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és csökkentett nyomáson desztillálva 538,4 g (86 %) találmány szerinti vegyületet kapunk, amelynek az alábbiak a fizikai állandói.

TLC: Rf 0,68 (kloroform:metanol=10:1)

NMR (CDCl₃): δ 8,33 (s, 1H), 1,45 (s, 9H).

4. hivatkozási példa

N-Hidroxi-[1-(2,2-dimetoxi-etil)-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-il]-karboxamid előállítás:



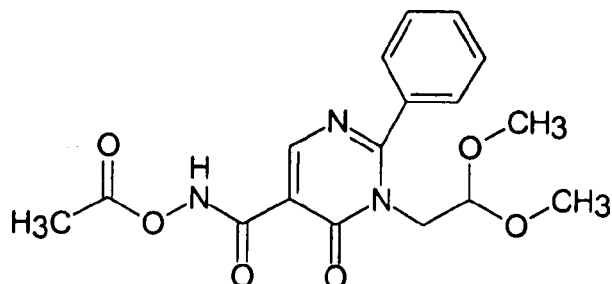
49,4 ml trietil-amint adunk 97,3 g [1-(2,2-dimetoxi-etil)-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-il]-karbonsav 800 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához, jégfürdőn, argon atmoszférában, és cseppenként hozzáadunk 45,6 ml izobutil-(klór-karbonát)-ot 5 °C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten, majd 1 órán át kevertetjük ugyanezen a hőmérsékleten. A reakcióelegyhez hozzáadunk 422 ml 50 %-os, vizes hidroxil-amin-oldatot, majd 20 percig kevertetjük. A reakcióelegyet két fázisra választjuk szét. A vizes fázist 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, 200 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mosuk, és betöményítjük. A maradékhoz hozzáadunk 200 ml toluolt, majd betöményítjük. A kapott nyers kristályokat 1000 ml diizopropil-éterrel mossuk, 10 percig melegítjük visszafolyató hűtő alatt, szobahőmérsékletre hűtjük, és a kristályokat szűréssel összegyűjtjük. Az összegyűjtött kristályokat vákuumban, szobahőmérsékleten, éjszakán át szárítva 93,3 g (91 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek az alábbiak a fizikai állandói.

TLC: R_f 0,5 (etil-acetát).

NMR (CDCl₃): δ 8,95 (s, 1H), 7,62-7,45 (m, 5H), 4,76 (t, J=5,8 Hz, 1H), 4,21 (2H, d, J=5,8 Hz), 3,30 (6H, s).

5. hivatkozási példa

N-Acetoxi-[1-(2,2-dimetoxi-etil)-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-il]-karboxamid előállítása:



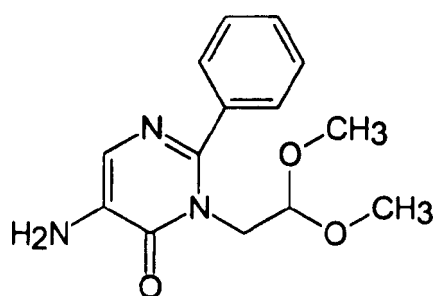
5,66 ml piridint adunk 15,95 g 4. hivatkozási példában előállított vegyület 50 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához szobahőmérsékleten, argon atmoszférában, és cseppenként hozzáadunk 5,19 ml ecetsavanhidridet, majd 20 percig kevertetjük. A reakcióelegyhez hozzáadunk 150 ml etil-acetátot és 84 ml 1M sósavoldatot, és a kapott fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist egymás után mossuk vizes nátrium-klorid-oldattal (50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldat és 50 ml víz) és egy kevert oldattal (50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldat és 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat), majd betöményítve 16,9 g (nyers termék) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek az alábbiak a fizikai állandói.

TLC: R_f 0,44 (toluol:aceton=4:1).

NMR (CDCl₃): δ 8,99 (s, 1H), 7,62-7,45 (m, 5H), 4,79 (t, J=5,4 Hz, 1H), 4,22 (d, J=5,4 Hz, 2H), 3,30 (s, 6H), 2,30 (s, 3H).

6. hivatkozási példa

5-Amino-1-(2,2-dimetoxi-etil)-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin előállítása:



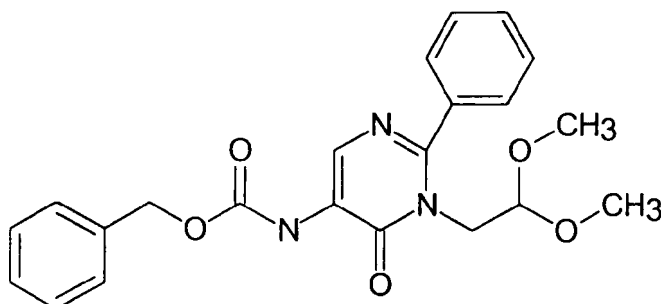
16,9 g, 5. hivatkozási példában előállított vegyület 200 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenzióját melegítjük, amíg oldatot kapunk. 40 °C-on hozzáadunk 18 ml vizet, majd 50 °C-on 9,35 ml 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecént, majd ezt követően 1 órán át melegítjük visszafolyató hűtő alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, hozzáadunk 100 ml toluolt és 100 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot, és a kapott fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist egymás után mossuk telített vizes ammónium-klorid-oldattal és 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal, és betöményítve 15,7 g (nyers termék) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek fizikai állandói az alábbiak.

TLC: R_f 0,26 (toluol:aceton=4:1).

NMR (CDCl₃): δ 7,55-7,38 (m, 6H), 4,7 (t, J=5,6 Hz, 1H), 4,14 (d, J=5,6 Hz, 2H), 4,02 (brs, 2H), 3,27 (s, 6H).

7. hivatkozási példa

5-[[(Benzil-oxi) -karbonil] -amino]-1-(2,2-dimetoxi-etil) -6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin előállítása:



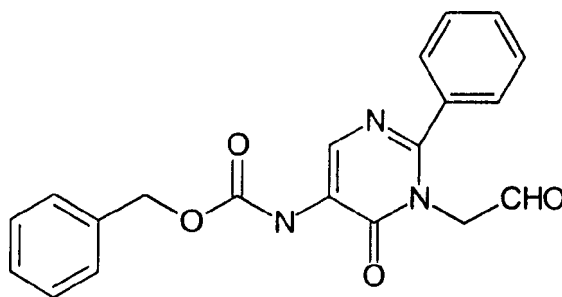
15,7 g, 6. hivatkozási példában előállított vegyület, 775 ml tetrahidrofuran, 75 ml víz és 5,88 g nátrium-hidrogén-karbonát elegyét jéggel hűtjük, és cseppenként hozzáadunk 8,56 ml [(benzil-oxi)-karbonil]-kloridot 5 °C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten, ezután éjszakán át kevertetjük 5 °C-on. A reakcióelegyhez hozzáadunk 100 ml etil-acetátot, és a kapott fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és betöményítve 22,0 g (nyers termék) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek az alábbiak a fizikai állandói.

TLC: R_f 0,67 (toluol:aceton=4:1).

NMR (CDCl₃): δ 8,73 (brs, 1H), 7,60-7,30 (m, 10H), 5,24 (s, 2H), 4,71 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,15 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 6H).

8. hivatkozási példa

5-([(Benzil-oxi)-karbonil]-amino)-1-formil-metil-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin előállítása:



22,0 g, 7. hivatkozási példában előállított vegyület, 10 ml 1M sósavoldat és 30 ml ecetsav elegyét 70-77 °C-ra melegítjük, majd 2 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, hozzáadunk 75 ml vizet és 60 ml toluol:etil-acetát (4:1) oldószerkeletet, és a kapott fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist kétszer 30 ml toluol:etil-acetát (4:1) oldószerkelettel mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és egymás után mossuk 50

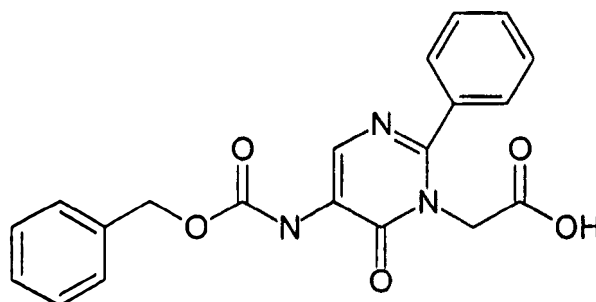
ml vízzel, 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és betöményítve 16,8 g (nyers termék) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek az alábbiak a fizikai állandói.

TLC: R_f 0,36 (hexán:etil-acetát=1:1).

NMR (CDCl₃): δ 9,59 (s, 1H), 8,79 (brs, 1H), 7,60-7,10 (m, 10H), 5,24 (s, 2H), 4,77 (s, 2H).

9. hivatkozási példa

[5-{[(Benzil-oxi)-karbonil]-amino}-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il]-ecetsav előállítása:



7,20 g nátrium-dihidrogén-foszfát 20 ml vízzel készült oldatát hozzáadjuk 16,8 g, 8. hivatkozási példában előállított vegyület 100 ml terc-butanol:víz (4:1) oldószerkeleggyel készült oldatához, majd jéggel hűtjük. A reakcióelegyhez cseppenként hozzáadjuk 23,8 ml 2-metil-2-butén és 19,78 g nátrium-klorit 32 ml vízzel készült oldatának elegyét, ezután 3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyhez hozzáadunk 30 ml etil-acetátot, és a kapott fázisokat elválasztjuk. A szerves fázishoz hozzáadunk 60 ml telített vizes nátrium-klorid-oldatot és 30 ml etil-acetátot, és a kapott fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 60 ml 10 %-os vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal

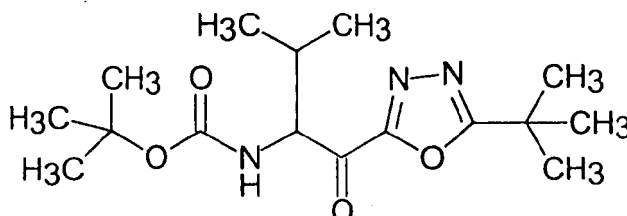
mossuk. A vizes fázist 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és egymás után mossuk 60 ml 1M sósav-oldattal és 60 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékhoz hozzáadunk 50 ml etil-acetátot, majd betöményítjük. További 50 ml etil-acetátot adunk a maradékhoz, majd betöményítjük. A kapott nyers kristályokhoz hozzáadunk 35 ml etil-acetátot, majd 15 percig melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Hozzáadunk 17,5 ml diizopropil-étert, majd további 15 percig melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, majd éjszakán át 5 °C-on kevertetjük. A kivált kristályokat szűréssel összegyűjtjük, és 50 ml diizopropil-éterrel mossuk. A kristályokat vákuumban szárítva 11,99 g (63 %) a találmány szerinti vegyületet kapunk, amelynek fizikai állandói az alábbiak.

TLC: R_f 0,55 (kloroform:metanol:ecetsav=18:1:1).

NMR (CD₃OD): δ 8,65 (s, 1H), 7,60-7,25 (m, 10H), 5,23 (s, 2H), 4,60 (s, 2H).

1. példa

terc-Butil-{N-[1-(2-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-karbonil]-2-metil-propil}-karbamát előállítás:



19,65 kg lítium-diizopropil-amid 2,0 M oldatát hozzáadjuk 2,52 kg, 1. hivatkozási példában előállított vegyület, 6,10 kg, 3. hivatkozási példában előállított vegyület és 5,62 kg tetra-

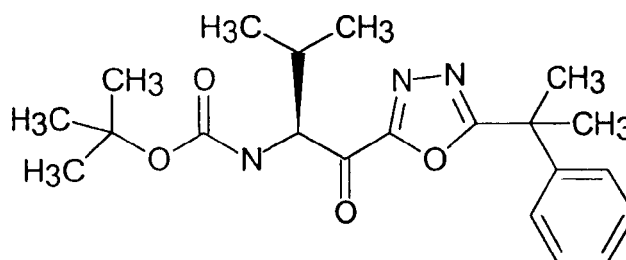
metil-etilén-diamin 25,2 liter tetrahydrofuránnal készült oldathoz -65 °C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten, argon atmoszférában, majd 3-5 órán át kevertetjük -25 °C és -20 °C közötti hőmérsékleten. A reakcióelegyet beleöntjük 93 liter hideg, 20 %-os vizes citromsav-oldatba, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázishoz hozzáadunk 96,8 liter 1M sósavoldatot, majd 1 órán át kevertetjük, és a kapott fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist egymás után mossuk 50,4 liter 5 %-os vizes kálium-karbonát-oldattal, kétszer 25,2 liter vízzel és 8,4 liter telített vizes nátrium-klorid-oldattal, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. A vízmentes magnézium-szulfátot szűrőssel elválasztjuk, és 2,8 liter tetrahydrofuránnal mossuk. A szerves fázisokat betöményítve 3,69 kg (nyers termék) találmány szerinti vegyületet kapunk, amelynek az alábbiak a fizikai állandói.

TLC: R_f 0,770 (hexán:etil-acetát=2:1).

NMR (CDCl₃): δ 5,30-5,05 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,09 (d, J=6,9 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,9 Hz, 3H).

1(1) példa

terc-Butil-N-[(2S)-1-[(2-α,α-dimetil-benzil)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-karbonil)-2-metil-propil]-karbamát előállítás:



A találmány szerinti vegyületet, amelynek az alábbiak a fizikai állandói, ugyanúgy nyertük, mint az 1. példában, annak kivételével, hogy a 3. hivatkozási példában előállított vegyületet

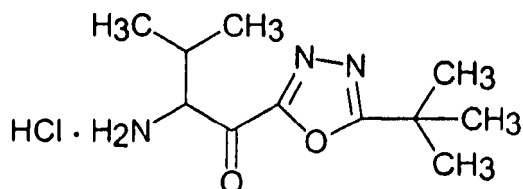
megfelelő oxadiazol-származékkal és az 1. hivatkozási példában előállított vegyületet terc-butil-N-[(2S)-1-[(N'-metil-N'-metoxi-amino)-karbonil]-2-metil-propil]-karbamáttal helyettesítettük.

TLC: R_f 0,50 (etil-acetát:hexán=1:2).

NMR (CDCl₃): δ 7,32 (m, 5H), 5,16 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,89 (s, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,07 (d, 3H, J=6,8 Hz), 1,86 (d, 3H, J=77,2 Hz).

2. példa

{1-[(2-terc-Butil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-karbonil]-2-metil-propil)-amin-hidroklorid előállítása:



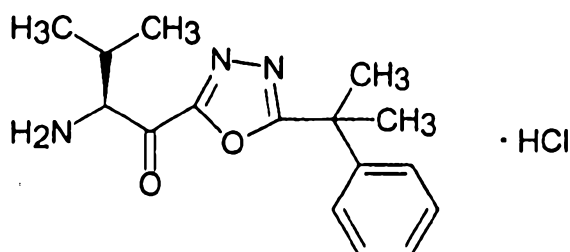
3,15 kg, 1. példában előállított vegyület 4,3 liter etil-acetáttal készült oldatát cseppenként hozzáadjuk 9,7 liter 4M hidrogén-klorid:etil-acetát oldathoz 10-20 °C-on, nitrogén áramban, majd 1,5-2 órán át kevertetjük. A reakcióelegyhez hozzáadunk 4,8 liter 4M hidrogén-klorid:etil-acetát oldatot 10-20 °C-on, és 1 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet betöményítjük, hozzáadunk 8,8 liter etil-acetátot, majd betöményítjük. A koncentrátumhoz ismét hozzáadunk 8,8 liter etil-acetátot, majd betöményítjük. A koncentrátumhoz hozzáadunk 29,0 liter terc-butil-metil-étert, majd legalább 2 órán át kevertetjük 5 °C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten. A kivált szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük. A kiszűrt szilárd anyagot 3,84 liter terc-butil-metil-éter és 0,96 liter etil-acetát oldószerkeleggyel mossuk, és vákuumban szárítjuk 30 °C-on, legalább 15 órán át, és így 2,16 kg találmány szerinti vegyületet kapunk (a két lépés kitermelése: 86 %), amelynek az alábbiak a fizikai állandói.

TLC: Rf 0,90 (kloroform:metanol=10:1).

NMR (CD₃OD): δ 5,05 (d, J=3,8 Hz, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,35 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,10 (d, J=6,9 Hz, 3H).

2(1) példa

(2S)-1-{{2-(α,α -Dimetil-benzil)-1,3,4-oxadiazol-5-il}-karbonil}-2-metil-propil-amin-hidroklorid előállítás:



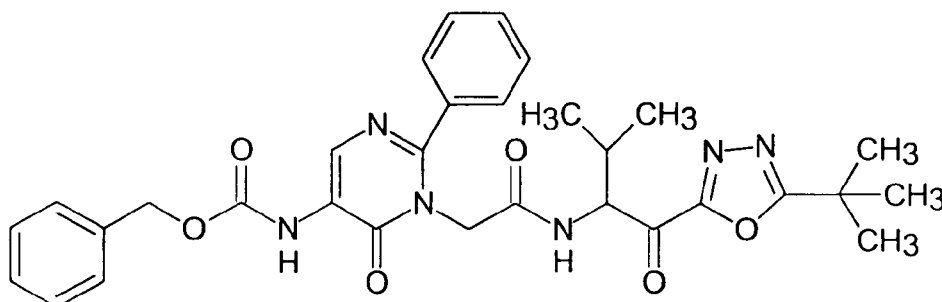
A találmány szerinti vegyületet, amelynek az alábbiak a fizikai állandói, ugyanúgy nyerjük, mint az 2. példában, annak kivételével, hogy az 1. példában előállított vegyületet az 1(1) példában előállított vegyülettel helyettesítettük.

TLC: Rf 0,50 (kloroform:metanol=10:1).

NMR (CDCl₃): δ 9,05 (brs, 2H), 7,28 (m, 5H), 4,96 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 1,87 (s, 6H), 1,29 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,02 (d, J=7,2 Hz, 3H).

3. példa

N-((1RS)-1-[(2-terc-Butil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-karbonil]-2-metil-propil)-2-[5-[(benzil-oxi)-karbonil]-amino]-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il]-acetamid előállítás:



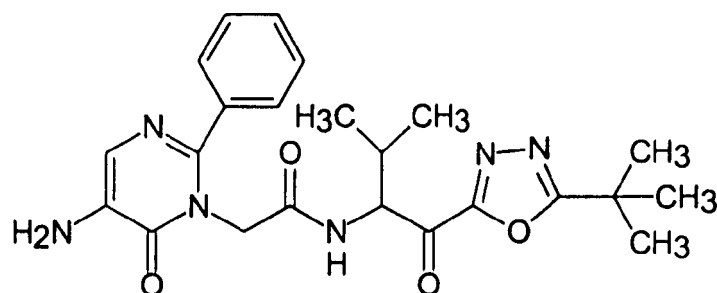
634 g N-metil-morfolint hozzáadunk 2,38 kg, 9. hivatkozási példában előállított vegyület 12,9 liter tetrahidrofuránnal készült oldatához -5 °C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten, argon atmoszférában, majd cseppenként hozzáadunk 680 g etil-(klór-karbonát)-ot -2 °C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten, és a reakcióelegyet 30 percen át kevertetjük -5 °C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten. A reakcióelegyhez hozzáadunk 1,64 kg, 2. példában előállított vegyületet -5 °C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten, majd 30 percig kevertetjük. A reakcióelegyhez hozzáadunk 634 g N-metil-morfolint -5 °C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten, majd 30 percig kevertetjük. A reakcióelegyhez hozzáadunk 24,8 liter terc-butil-metil-étert és 12,9 liter 1M sósavoldatot, és a kapott fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist egymás után mossuk 12,9 liter 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 12,9 liter 5 %-os vizes kálium-karbonát-oldattal, 12,9 liter 1M sósavoldattal, 12,9 liter vízzel és 12,9 liter telített vizes nátrium-klorid-oldattal, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. A magnézium-szulfátot szűréssel elválasztjuk, és 18 liter tetrahidrofuránnal mossuk. A szerves fázist betöményítve 3,61 kg (98 %) találmány szerinti vegyületet kapunk, amelynek az alábbiak a fizikai állandói.

TLC: R_f 0,33 (hexán:etil-acetát1:1)

NMR (CDCl₃): δ 8,78 (s, 1H), 7,60-7,30 (m, 10H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,43 (dd, J=8,5 Hz, 5,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,64 (d, J=15,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J=15,3 Hz, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,06 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,87 (d, J=6,8 Hz, 3H).

4. példa

N-((1RS)-1-[(2-terc-Butil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-karbonil]-2-metil-propil)-2-(5-amino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il)-acetamid előállítás:



1,61 kg, 3. példában előállított vegyület 27 liter metanollal készült oldatához hozzáadunk 274 g 10 %-os palládiumos szenet (víztartalom 50 %) szobahőmérsékleten, argon atmoszférában. Az argont háromszor cseréljük, és azután a hidrogén atmoszférát is háromszor cseréljük. A reakcióelegyet 25 percig kevertetjük 25 °C-on és 0,3 M Pa-on (3 atm). Miután háromszor cseréltük az argon atmoszférát, a reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet betöményítjük. A maradékot feloldjuk 54,8 liter metanolban, majd szűrjük. A szűrlethez hozzáadunk 54,8 liter vizet és 12,4 g oltókristályt, majd éjszakán át és azután 1 órán át kevertetjük 5-10 °C-on. A kivált kristályokat szűréssel összegyűjtjük, 30 liter vízzel mossuk, és vákuumban 60 °C-on legalább 38 órán át szárítva 1,90 kg (77 %) találmány szerinti vegyületet kapunk, amelynek az alábbiak a fizikai állandói.

TLC: R_f 0,45 (metilén-diklorid:etil-acetát:etanol=10:10:1).

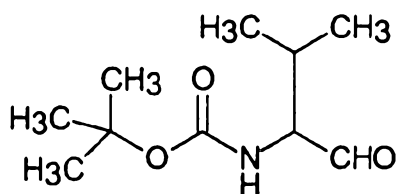
NMR (CDCl₃): δ 7,58-7,35 (m, 6H), 6,94 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,44 (dd, J=8,4 Hz, 4,9 Hz, 1H), 4,66 (d, J=15,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J=15,4 Hz, 1H), 4,06 (brs, 2H), 2,51 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,07 (d, J=6,9 Hz, 3H), 0,87 (d, J=6,9 Hz, 1H).

Összehasonlító példák

A (W-c-1) általános képletű vegyületek közül egyet, amelyben R^{1w} jelentése terc-butil-csoport, a fent említett 2. és 3. reakcióvázlatban ismertetett eljárásokkal előállítottunk.

1. összehasonlító példa

terc-Butil-N-(1-formil-2-metil-propil)-karbamát előállítása:



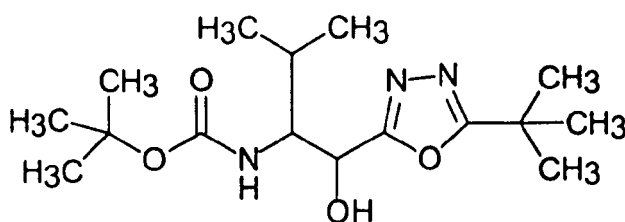
9,0 g, 1. hivatkozási példában előállított vegyület 500 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához cseppenként hozzáadunk 80 ml diizobutil-alumínium-hidridet (1,0 M toluolos oldatban) $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, argon atmoszférában, majd 30 percig kevertetjük. A reakcióelegyhez hozzáadunk 100 ml metanolt, a hőmérsékletet $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra emeljük, és hozzáadunk 100 ml telített vizes ammónium--klorid-oldatot. A reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet betöményítjük. A maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítva (hexán:etil-acetát=19:1 $\rightarrow$ 4:1) 5,4 g (78 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek az alábbiak a fizikai állandói.

TLC: R_f 0,55 (hexán:etil-acetát=4:1).

NMR (CDCl_3): δ 9,62 (s, 1H), 5,16 (brs, 1H), 4,25 (brs, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,03 (d, $J=6,6\text{ Hz}$, 3H), 0,96 (d, $J=6,6\text{ Hz}$, 3H).

2. összehasonlító példa

terc-Butil-N-{1-[(2-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-hidroximetil]-2-metil-propil}-karbamát előállítása:



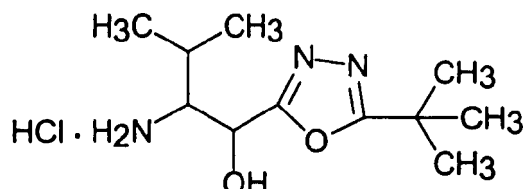
62,1 g, 3. hivatkozási példában előállított vegyület 1,65 liter tetrahidrofuránnal készült oldatához cseppenként hozzáadunk 308 ml butil-lítiumot (1,6 M hexános oldatban) $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, argon atmoszférában, majd 40 percen át kevertetjük. A reakcióelegyhez hozzáadunk 127 g magnézium-bromid-dietyl-éterátot, és a hőmérsékletet $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra emeljük, majd 1,5 órán át kevertetjük. A reakcióelegyhez hozzáadjuk 90,0 g, 1. összehasonlító példában előállított vegyület 60 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, és a hőmérsékletet $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra emeljük, majd 3,5 órán át kevertetjük. A reakcióelegyhez hozzáadunk 1,5 liter telített vizes ammónium-klorid-oldatot, majd 1,8 liter etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist egymás után mossuk háromszor 1 liter vízzel és 1 liter telített vizes nátrium-klorid-oldattal, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és betöményítjük. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografálva (etil-acetát:hexán=1:20 $\rightarrow$ 1:1) 76,8 g (53 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek az alábbiak a fizikai állandói.

TLC: R_f 0,42 (etil-acetát:hexán=1:1).

NMR (CDCl_3): δ 5,18-4,90 (m, 2H), 4,51 és 4,12 (mindegyik m, teljesen 1H), 3,91 és 3,66 (mindegyik m, teljesen 1H), 1,95 (m, 1H), 1,42, 1,41 és 1,34 (mindegyik s, teljesen 18H), 1,15-0,90 (m, 6H).

3. összehasonlító példa

(1-[(2-terc-Butil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-hidroxi-metil]-2-metil-propil)-amin-hidroklorid



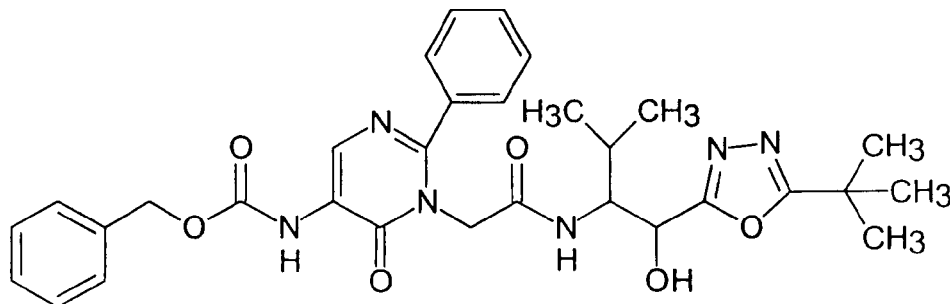
76,3 g, 2. összehasonlító példában előállított vegyület és 1 liter 4M hidrogén-klorid/dioxán 200 ml dioxánnal készült oldatát erőteljesen kevertetjük szobahőmérsékleten 2 órán át, majd betöményítjük. A maradékot megszilárdítjuk dietil-éterrel, és benzollal azeotrópos bepárlással szárítva 66,1 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek az alábbiak a fizikai állandói.

TLC: R_f 0,30 és 0,36 (metanol:kloroform=1:10).

NMR (CDCl₃): δ 8,34 és 8,24 (mindegyik br, mindegyik 1H), 5,60 (br, 1H), 3,97-3,60 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,42 és 1,41 (mindegyik s, teljesen 9H), 1,25-0,95 (m, 6H).

4. összehasonlító példa

N-{1-[(2-terc-Butil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-hidroxi-metil]-2-metil-propil}-2-[5-[[(benzil-oxi)-karbonil]-amino]-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il]-acetamid előállítása:



10,0 g, 9. hivatkozási példában előállított vegyület és 8,16 g, 3. összehasonlítási példában előállított vegyület 88 ml vízmen-

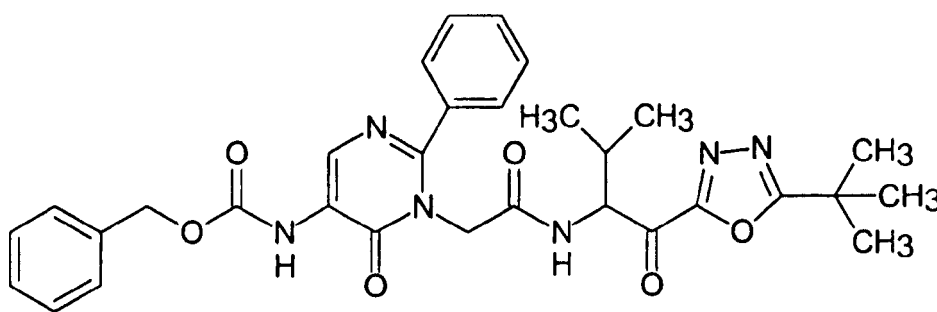
tes dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadunk 4,44 g 1-hidroxi-benzotriazol-monohidrátot és 6,62 g 1-etil-3-[(3-dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidrokloridot argon atmoszférában, jeges hűtés mellett, és cseppenként hozzáadunk 3,19 ml N-metil-morfolint. A reakcióelegyet jeges hűtés mellett 20 percig és azután szobahőmérsékleten 6,5 órán át kevertetjük. A maradékhoz hozzáadunk 100 ml etil-acetátot és 100 ml vizet, és a kapott fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist egymás után mossuk kétszer 60 ml telített vizes ammónium-klorid-oldattal, kétszer 60 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 60 ml vízzel és 60 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és betöményítjük. A kapott 14,7 g (95 %) szilárd anyagot tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakciónál.

TLC: R_f 0,60 és 0,55 (kloroform:metanol=9:1).

NMR (CDCl₃): δ 8,80 és 8,71 (mindegyik brs, teljes 1H), 7,64-7,24 (m, 11H), 7,15 és 6,79 (mindegyik brd, J=9,8 Hz, teljes 1H), 5,28-4,98 (m, kb. 1,5H), 5,20 (s, 2H), 4,69 (brs, kb. 0,5H), 4,58 és 4,46 (mindegyik brs, teljes 2H), 4,30 és 4,05 (mindegyik m, teljes 1H), 2,05-1,65 (m, 1H), 1,38 és 1,34 (mindegyik s, teljes 9H), 1,08, 0,96, 0,92, és 0,91 (mindegyik d, J=6,4 Hz, teljes 6H).

5. összehasonlító példa

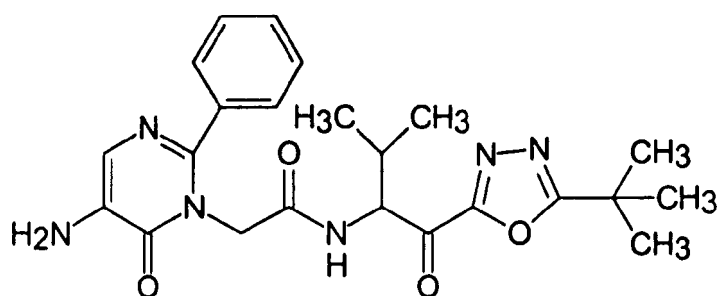
N-{1-[(2-terc-Butil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-karbonil]-2-metil-propil}-2-[5-[[benzil-oxi)-karbonil]-amino]-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il]-acetamid előállítása:



7,1 ml dimetil-szulfoxid 100 ml vízmentes metilén-dikloriddal készült oldatát cseppenként hozzáadjuk 4,4 ml oxalil-klorid 100 ml vízmentes metilén-dikloriddal készült oldatához -60 °C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten, argon atmoszférában, majd 40 percig kevertetjük. A reakcióelegyhez cseppenként hozzáadjuk 14,7 g, 4. összehasonlító példában előállított vegyület 75 ml vízmentes metilén-diklorid és 10 ml dimetil-szulfoxid oldószerkeleggyel készült oldatát -60 °C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten, majd szobahőmérsékleten kevertetjük éjszakán át. A reakcióelegyhez cseppenként hozzáadunk 69,8 ml trietil-amint -60 °C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten, majd éjszakán át kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet jéggel hűtjük, és cseppenként hozzáadunk 200 ml 2M sósavoldatot. A szerves fázist egymás után mossuk 150 ml 1M sósavoldattal, 150 ml vízzel és 150 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és betöményítjük. A kapott 14,6 g (100 %) szilárd anyagot tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióban.

6. összehasonlító példa

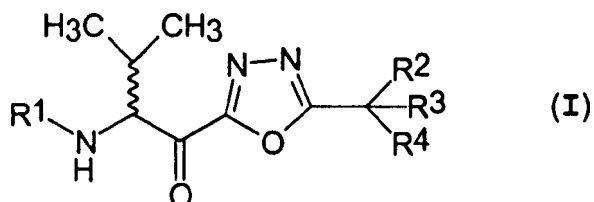
N-{1-[(2-terc-Butil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-karbonil]-2-metil-propil}-2-(5-amino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il)-acetamid előállítása:



14,4 g, 5. összehasonlító példában előállított vegyület és 16,0 ml anizol 70 ml nitro-metánnal készült oldatához hozzáadjuk 20,0 g alumínium-klorid 70 ml nitro-metánnal készült oldatát jeges hűtés mellett, majd jeges hűtés mellett 10 percig és szobahőmérsékleten 14 óráig kevertetjük. A reakcióelegyet 200 ml jeges vízbe öntjük, és 120 ml majd 40 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist egymás után mossuk vizes nátrium-klorid-oldattal (100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldat és 100 ml víz) és 200 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és betöményítjük. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografálva (hexán:etil-acetát=1:2 → 0:1) 6,7 g szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot hexán:etil-acetát (1:3) oldószerkeleggyel mosva 5,2 g (46 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek — amelyekben

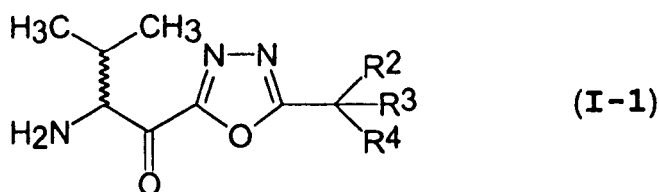
R^1 jelentése hidrogénatom vagy egy amino-védőcsoport;

R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül:

- (1) 1-8 szénatomos alkilcsoport,
- (2) 3-7 szénatomos cikloalkil-csoport,
- (3) fenilcsoport,
- (4) egy-három 1-8 szénatomos alkilcsoporttal, 1-8 szénatomos alkoxi-csoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal vagy trifluor-metoxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy
- (5) 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport, vagy
- (6) R^3 és R^4 együttesen 2-6 szénatomos alkilén-csoportot jelent —

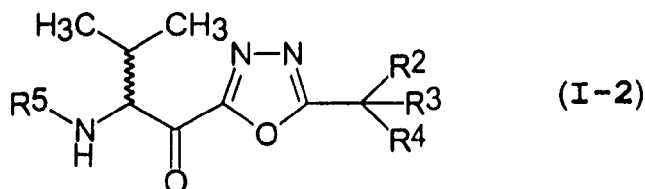
és nem toxikus sóik vagy hidrátjaik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom az (I) általános képletben, és a fent nevezett vegyületeket az



általános képlet ábrázolja, amelyben R^2 , R^3 és R^4 jelentése ugyanaz mint az 1. igénypontban.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése (benzil-oxi)-karbonil-, terc-butoxi-karbonil- vagy trifluor-acetil-csoport az (I) általános képletben, és a fent nevezett vegyületet az



általános képlet ábrázolja, amelyben R^5 jelentése (benzil-oxi)-karbonil-, terc-butoxi-karbonil- vagy trifluor-acetil-csoport; és R^2 , R^3 és R^4 jelentése ugyanaz mint az 1. igénypontban.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül 1-8 szénatomos alkil-, fenil- vagy 3,4-metiléndioxi-fenil-csoport, vagy R^3 és R^4 együttesen 2-5 szénatomos alkilén-csoportot jelent az (I) általános képletben.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 , R^3 és R^4 mindegyike metilcsoportot jelent; R^2 jelentése metilcsoport, és R^3 és R^4 együttesen etilén-csoportot jelent; R^2 és R^3 mindegyike metilcsoportot jelent, és R^4 jelentése fenilcsoport; vagy

R^2 és R^3 mindegyike metilcsoportot jelent, és

R^4 jelentése 3,4-metilén-dioxifenil-csoport.

6. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek az

(1) 1-[(2-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-karbonil]-2-metil-propil-amin, vagy

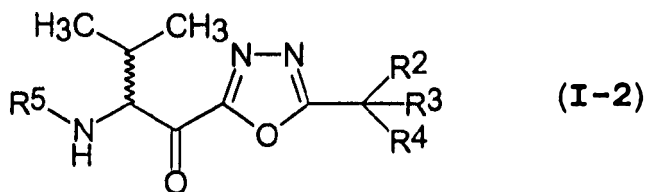
(2) 1-[(2-(α,α -dimetil-benzil)-1,3,4-oxadiazol-5-il)-karbonil]-2-metil-propil-amin.

7. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyek a

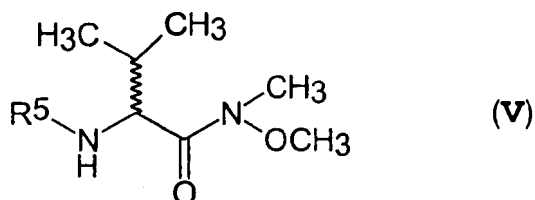
(1) terc-butil-N-[1-[(2-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-karbonil]-2-metil-propil]-karbamát, vagy

(2) terc-butil-N-[1-[(2-(α,α -dimetil-benzil)-1,3,4-oxadiazol-5-il)-karbonil]-2-metil-propil]-karbamát.

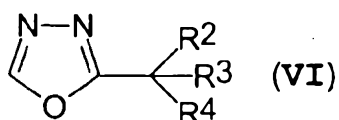
8. Eljárás az



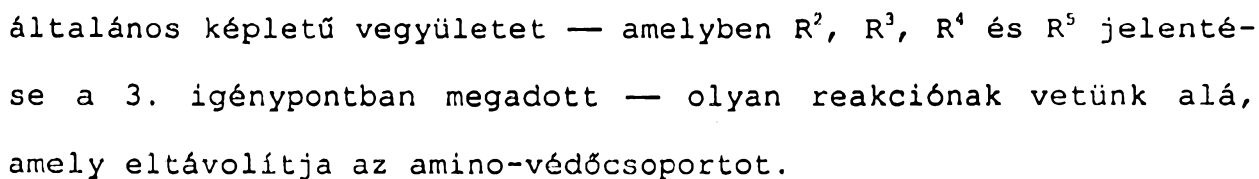
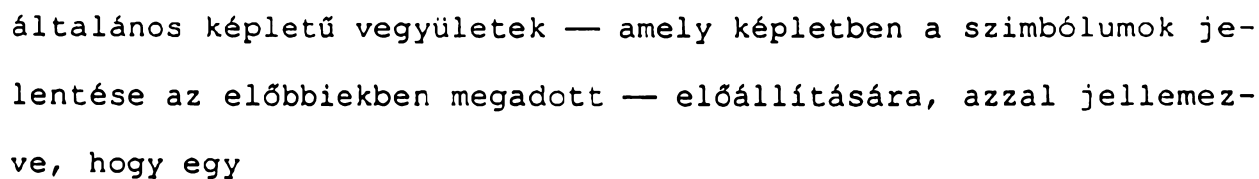
általános képletű vegyületek — amely képletben a szimbólumok jelentése ugyanaz, mint az előbbieken megadott — előállítására, azzal jellemezve, hogy egy



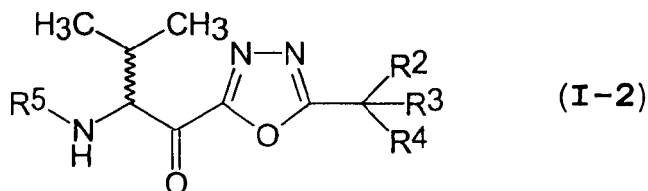
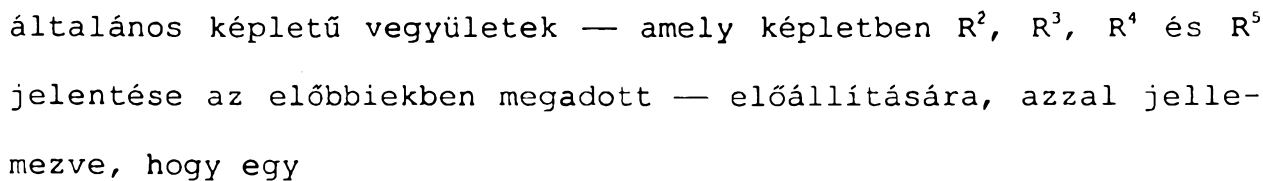
általános képletű vegyületet — amelyben R^5 jelentése ugyanaz, mint a 3. igénypontban — reagáltatunk egy



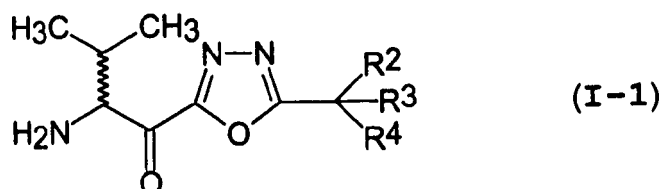
9. Eljárás az



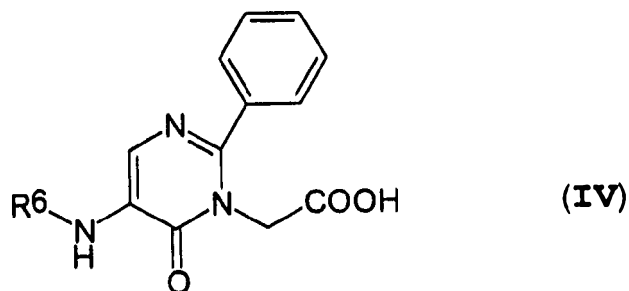
10. Eljárás a



általános képletű vegyületet — amelyben R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a 3. igénypontban megadott — olyan reakciónak vetünk alá, amely eltávolítja az amino-védőcsoportot, és a kapott

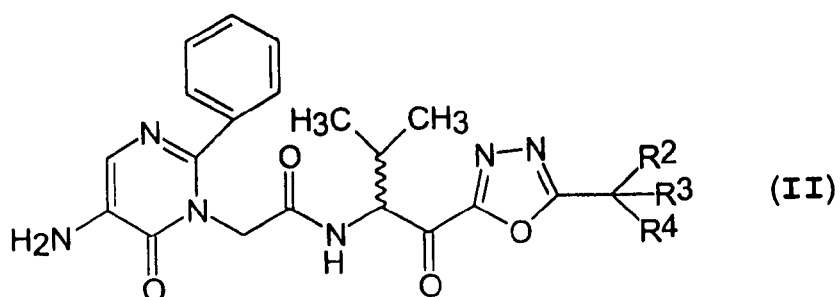


általános képletű vegyületet — amely képletben a szimbólumok jelentése az előbbieken megadott — egy amidálási reakciónak vetjük alá egy

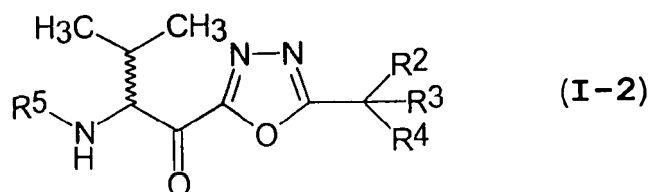


általános képletű vegyülettel — amelyben R^6 jelentése amino-védőcsoport.

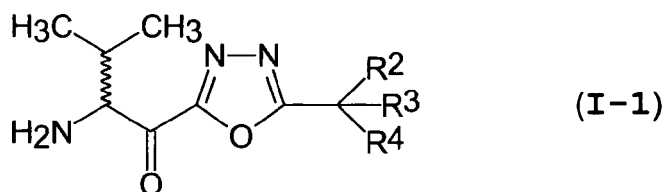
11. Eljárás a



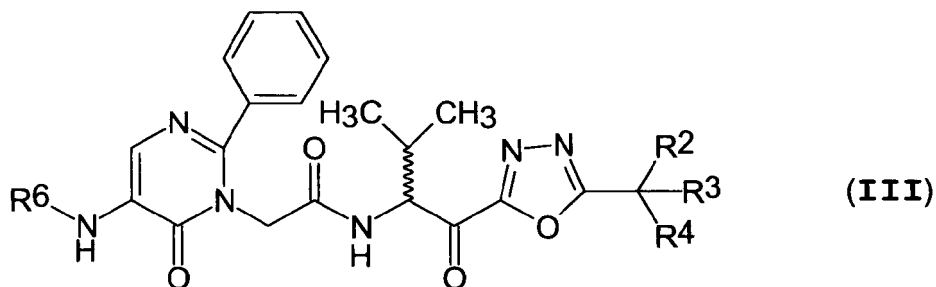
általános képletű vegyületek — amely képletben a szimbólumok jelentése az előbbieken megadott — előállítására, azzal jellemezve, hogy egy



általános képletű vegyületet — amelyben R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a 3. igénypontban megadott — olyan reakciónak vetjük alá, amely eltávolítja az amino-védőcsoportot, és a kapott



általános képletű vegyületet — amely képletben a szimbólumok jelentése az előbbieken megadott — egy (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, és a kapott



általános képletű vegyületet — amelyben R^2 , R^3 , R^4 és R^6 jelentése 10. igénypontban megadott — olyan reakciónak vetjük alá, amely eltávolítja az amino-védőcsoportot.

meg. nélkül
2002. 05. 13
PK

A meghatalmazott:

Beliczay László

szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Szabadalmi/Ügyvivői Iroda

tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099