SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

**282 021**

(21) Číslo prihlášky: **1225-97**

(22) Dátum podania prihlášky: **11. 3. 1996**

(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **8. 10. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2001**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **08/404 798**

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **15. 3. 1995**

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**

(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 2. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **02/1998**

(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti:

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US96/02556**

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO96/28439**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7]:

**C07D 401/06**
A61K 31/495

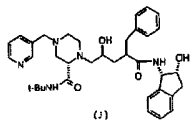
(73) Majiteľ: **MERCK & CO., INC., Rahway, NJ, US;**

(72) Pôvodca: **Askin David, Rahway, NJ, US;**
**Eng Kan K., Rahway, NJ, US;**
**Reider Paul, Rahway, NJ, US;**
**Volante Ralph P., Rahway, NJ, US;**

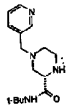
(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob výroby inhibítora HIV proteázy a medziprodukt na jeho výrobu**

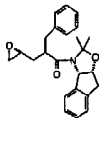
(57) Anotácia:
Je opísaný spôsob výroby inhibítora HIV proteázy, zlúčeniny J, ktorý spočíva v tom, že sa aspoň hodinu zahrieva zmes jedného ekvivalentu (S)-4-(3-pikolyl)-2-terc.butykarboxamidpiperazínu vzorca (1) s približne jedným ekvivalentom zlúčeniny vzorca (2) pri teplote v rozmedzí 25 až 150 °C, pričom zmes prípadne obsahuje rozpúšťadlo, zo získanej zlúčeniny vzorca (3) sa odštiepi ochranná skupina pôsobením kyseliny a zmes sa neutralizuje, čím vzniká požadovaný produkt.



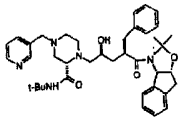
(J)



(1)



(2)



(3)

SK 282021 B6

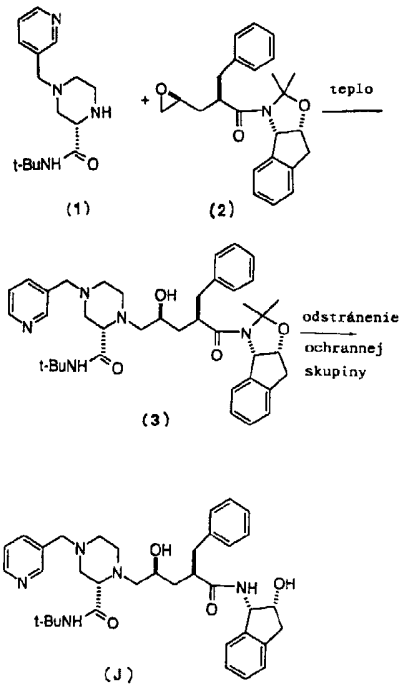
## Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu výroby inhibítora HIV proteázy z (2S)-4-pikolyl-2-piperazín-terc.butylkarboxamidu.

## Doterajší stav techniky

Inhibítory proteázy sú látky, ktoré spôsobujú inhibíciu proteázy, pre ktorú je kódovou sekvenciou vírus ľudskej imunodeficiencie, HIV. Ide zvlášť o niektoré analógy oligopeptidov, napríklad o zlúčeninu J, ako bude ďalej uvedené. Tieto látky je možné použiť na prevenciu a na liečenie infekcie HIV a na liečenie výsledného syndrómu AIDS. Okrem toho sú uvedené látky použiteľné aj na inhibíciu renínu a ďalších proteáz.

Princíp vynálezu spočíva v tom, že sa pripravuje známy inhibítor HIV proteázy, zlúčenina J, z pikolylpiperazínkarboxamidu vzorca (1) v dvoch stupňoch. Piperazín vzorca (1) sa kondenzuje s epoxidom vzorca (2) za vzniku produktu vzorca (3). Odstránením ochrannej skupiny z acetonidu sa priamo získa inhibítor proteázy HIV-1, zlúčenina J podľa nasledujúcej schémy:




Retrovírus HIV spôsobuje komplexné ochorenie AIDS, pri ktorom dochádza k postupnej deštrukcii imunitného systému a k degenerácii centrálneho a periférneho nervového systému. Tento vírus bol skôr označovaný aj LAV, HTLV-III alebo ARV. Spoločnou vlastnosťou replikácie retrovírusov je rozsiahle posttranslačné spracovanie prekurzorových polyproteínov proteázou, pre ktorú je kódom vírus za vzniku úplných bielkovín vírusu, nevyhnutných na vývoj a jeho funkciu. Pri inhibícii tohto spracovania nedôjde k produkcii normálneho infekčného vírusu. Napríklad v publikácii Kohl N. E. a ďalší, Proc. Natl. Acad., Sci, 85, 4686, 1988 sa dokazuje že pri generickej inaktivácii proteázy, pre ktorú je kódom HIV, dochádza k produkcii nezrelých, neinfekčných častíc vírusu. Tieto výsledky dokazujú, že inhibícia proteázy HIV predstavuje cenný prístup na liečenie AIDS a prevenciu alebo na liečenie infekcie vírusom HIV.

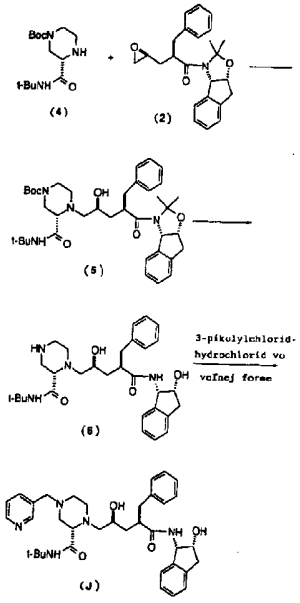
Nukleotidová sekvencia HIV obsahuje gén pol v jednom z otvorených čítacích rámcov podľa publikácie Ratner L. a ďalší, Nature, 313, 277, 1985. Homológia sekvencie aminokyselín dokazuje, že gén pol je kódovou sekvenciou pre reverznú transkriptázu, endonukleázu a proteázu HIV podľa publikácií Toh H. a ďalší, EMBO J., 4, 1267, 1985, Power M. D. a ďalší, Science, 231, 1567, 1986, Pearl L. H. a ďalší, Nature, 329, 251, 1987. Konečný produkt vrátane niektorých oligopeptidových analógov, ktoré je možné získať z nových medziproduktov, je inhibítorom proteázy HIV. Niektoré z týchto látok boli opísané v EP 541 168 z 12. mája 1993, ide napríklad o zlúčeninu J.

Zlúčenina J a príbuzné látky boli až dosiaľ získavané postupom, ktorý prebieha v dvanástich stupňoch. Tento postup je opísaný v uvedenom EP 541 168. V priebehu známych postupov bol inhibítor proteázy, zlúčenina J pripravovaná tak, že sa epoxidový medziprodukt vzorca (2) viazal na piperazínkarboxamid vzorca (4), s ochrannou skupinou Boc za vzniku medziproduktu vzorca (5) s tou istou skupinou. Odstránením ochrannej skupiny z tohto medziproduktu bola získaná zlúčenina vzorca (6), z ktorej bola pikolyláciou pripravená zlúčenina J. Nevýhodou tohto postupu je skutočnosť, že sú potrebné tri chemické stupne na premenu epoxidu vzorca (2) na zlúčeninu J. Po odstránení ochrannej skupiny je teda potrebný oddelený pikolylačný stupeň na premenu na zlúčeninu J.

Vzhľadom na to, že reaktívnejšia poloha 4 piperazín -karboxamidu musí byť pred väzbou chránená, bolo najúčinnejším postupom na ochranu chirálneho 2-piperazín--terc.butylkarboxamidu naviazanie pikolylovej skupiny do polohy 3 v tomto stupni. Nebolo však možné očakávať, že reakcia piperazínu vzorca (1) s epoxidom vzorca (2) bude účinne prebiehať vzhľadom na to, že piperazín vzorca (1) obsahuje tri bázické aminoskupiny, ktoré sú reaktívne s epoxidom vzorca (2). Piperazínový derivát vzorca (4) s naviazanou ochrannou skupinou Boc však obsahuje len jednu bázickú aminoskupinu a z tohto dôvodu bolo očakávané, že väzba derivátu vzorca (2) a vzorca (4) bude prebiehať bez ťažkostí.

Uvedený postup je znázornený nasledujúcou reakčnou schémou.

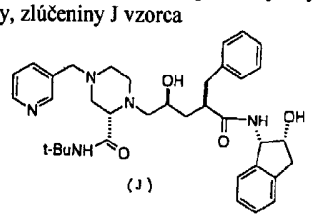
Vynález si kladie za úlohu vylúčiť jeden zo stupňov tohto postupu a tak zjednodušiť spôsob výroby zlúčeniny J tak, aby tento postup bol kratší a účinnejší.



**Podstata vynálezu**

Vynález sa týka nového spôsobu výroby, ktorý vylučuje jeden zo syntetických stupňov, súčasne je možné týmto postupom dosiahnuť vyššie výťažky.

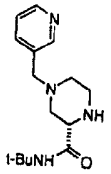
Podstatu vynálezu tvorí spôsob výroby inhibítora HIV proteázy, zlúčeniny J vzorca



(J)

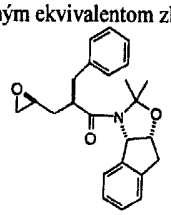
postup spočíva v tom, že sa

a) aspoň jednu hodinu zahrieva zmes jedného ekvivalentu zlúčeniny vzorca (1)



(1)

s približne jedným ekvivalentom zlúčeniny vzorca (2)



(2)

pri teplote v rozmedzí 25 až 150 °C, pričom reakčná zmes prípadne obsahuje rozpúšťadlo,

b) ochranná skupina sa odstráni pôsobením kyseliny, potom sa

c) kyselina neutralizuje za vzniku požadovaného výsledného produktu.

V jednom z možných uskutočnení vynálezu sa vynález týka spôsobu výroby zlúčeniny J, ktorý spočíva v tom, že sa

a) aspoň jednu hodinu zahrieva zmes jedného ekvivalentu zlúčeniny 1 s približne jedným ekvivalentom zlúčeniny 2 pri teplote v rozmedzí 65 až 85 °C, pričom reakčná zmes prípadne obsahuje ako rozpúšťadlo metanol alebo izopropanol alebo zmes týchto látok,

b) zmes sa ochladí na teplotu približne 0 °C,

c) ochranná skupina sa odstráni pôsobením plynného chlorovodíka, potom sa

d) reakčná zmes neutralizuje hydroxidom sodným za vzniku požadovaného výsledného produktu.

Vynález sa týka aj nového medziproduktu pre uvedený postup, zlúčeniny vzorca (1).

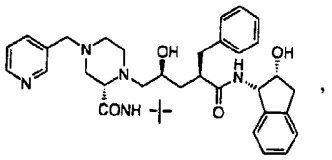
Reakciu je možné uskutočniť tak, že sa spolu zahrievajú piperazín vzorca (1) a epoxid vzorca (2), prípadne v prítomnosti rozpúšťadla. Reakciu je možné uskutočniť pri teplote v rozmedzí 25 až 150 °C, výhodné je rozmedzie 50 až 120 °C, najvýhodnejšie teploty sú v rozmedzí 65 až 85 °C. Z vhodných rozpúšťadiel pre tento reakčný stupeň je možné uviesť estery, napríklad etylacetát, izopropylacetát alebo n-butylacetát, acetonitril, alkoholy, napríklad metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, terc.butanol, terc.aminoalkohol alebo izopropanol, uhľovodíky, napríklad cyklohexán alebo toluén, étery, napríklad THF a DME a formamidy, napríklad DMF. Výhodnými rozpúšťadlami sú zvlášť alkoholy, najvýhodnejšími rozpúšťadlami na túto reakciu sú metanol a izopropanol.

Odstránenie ochrannej skupiny z medziproduktu vzorca (3) za vzniku zlúčeniny J je možné uskutočniť bežnými postupmi, to znamená pôsobením silnej kyseliny, napríklad plynného chlorovodíka v alkoholovom rozpúšťadle alebo vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, najvýhodnejšie je pôsobenie plynného chlorovodíka.

Produkty, získané spôsobom podľa vynálezu je možné použiť na inhibíciu proteázy HIV a tým na prevenciu alebo liečenie infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie HIV a na liečenie následných patologických stavov, napríklad AIDS. Liečenie AIDS alebo prevencia alebo liečenie infekcie HIV je definované ako liečenie najrôznejších štádií tejto infekcie, ako sú AIDS, ARC (komplex, príbuzný AIDS), s príznakmi a ešte bez príznakov vrátane skutočného alebo potenciálneho styku s vírusom HIV. Výsledné látky, ktoré je možné vyrobiť spôsobom podľa vynálezu s použitím medziproduktov podľa vynálezu, je teda možné využiť najmä aj na liečenie infekcie HIV po predpokladanom styku s HIV, napríklad pri krvnej transfúzii, transplantácii orgánov, výmene telových tekutín, po pohryznutí, náhodnom poranení injekčnou ihlou alebo po styku s krvou chorého v priebehu chirurgického zákroku.

Výsledné inhibítory proteázy HIV je tiež možné použiť pri príprave a uskutočňovaní sériového vyhľadávania látok s protivírusovým účinkom. Výsledné látky je napríklad možné použiť na izoláciu mutantov enzýmu, ktoré sú veľmi dobrým nástrojom na získanie účinnejších protivírusových látok. Okrem toho je možné týmito zlúčeninami vytvoriť alebo stanoviť väzbové miesto iných protivírusových látok a proteázy HIV, napríklad pomocou kompetitívnej inhibície. Výsledné látky, získané spôsobom podľa vynálezu za využitia nových medziproduktov sú teda komerčné produkty, ktoré je možné použiť na uvedené účely.

Zlúčeninu J, ktorá je produktom spôsobu podľa vynálezu, je možné vyjadriť vzorcom



,

použiť je možné tiež farmaceuticky prijateľné soli alebo hydráty tejto látky. Zlúčeninu J je možné vyjadriť chemickým názvom:

N-(2(R)-hydroxy-1(S)-indanyl)-2(R)-fenylmetyl-4(S)-hydroxy-5-(1-(4-(3-pyridylmetyl)-2(S)-N'-(terc.butylkarboxamido)piperazinyl))pentánamid,

[1S-[1alfa[alfaS*,gamaR*,delta(R*)],2alfa]]-N-(2,3-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-2-[[(1,1-dimetyletyl)-amino]karbonyl]gama-hydroxy-alfa-(fenylmetyl)-4-(3-pyridylmetyl)-2-piperazínpentánamid, alebo

N-(1(S)-2,3-dihydro-2(R)-hydroxy-1H-indenyl)-4(S)-hydroxy-2(R)-fenylmetyl-5-[4-(3-pyridylmetyl)-2(S)-terc.butylkarbamoyl)piperazinyl]pentánamid.

Inhibítory proteázy HIV, ktoré je možné získať spôsobom podľa vynálezu, boli opísané v EP 541 164. Látky, ktoré spôsobujú inhibíciu proteázy HIV, je možné chorým podávať vo forme farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú farmaceutický nosič a účinné množstvo príslušnej látky alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli. V EP 541 164 sú opísané vhodné typy farmaceutických prostriedkov, spôsoby podania a aj vhodné soli a dávky uvedených látok.

Získané zlúčeniny obsahujú stredy asymetrie a môže teda ísť o racemáty, racemické zmesi a jednotlivé diastereoméry alebo enantioméry, pričom všetky izomérne formy patria do rozsahu vynálezu.

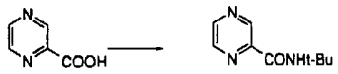
V prípade, že sa niektorá zo skupín, napríklad aryl, vyskytuje v niektorej zo zložiek viac než raz, je jej následný výskyt vždy nezávislý od výskytu predchádzajúceho. Kombinácie substituentov sú možné len v prípade, že vznikajú stále zlúčeniny.

Praktické uskutočnenie vynálezu bude vysvetlené nasledujúcimi príkladmi, ktoré však nemajú slúžiť na obmedzenie rozsahu vynálezu.

**Príklady uskutočnenia vynálezu**

Príklad 1

Pyrazín-2-terc.butylkarboxamid vzorca (8)




(7) (8)

| | |
|---|---|
| kyselina 2-pyrazínkarboxylová (7) | 3,35 kg (27 mol) |
| oxalylchlorid | 3,46 kg (27,2 mol) |
| terc.butylamín (KF=460 μg/ml) | 9,36 l (89 mol) |
| etylacetát (KF=56 μg/ml) | 27 l |
| DMF | 120 ml |
| 1-propanol | 30 l |

Karboxylová kyselina vzorca (7) sa uvedie do suspenzie v 27 litroch etylacetátu so 120 ml DMF v nádobe s troma hrdlami a objemom 72 litrov, vybavenej miešadlom, suspenzia sa vytvorí pod dusíkom a potom sa ochladí na 2 °C. Potom sa pridá oxalylchlorid, pričom teplota sa udržuje v rozmedzí 6 až 8 °C.

Pridávanie je ukončené v priebehu 5 hodín. V priebehu exotermického pridávania sa vyvíja oxid uhoľnatý a uhličitý. Vytvorená HCl prevažne zostáva v roztoku. Vytvorená zrazenina je pravdepodobne hydrochlorid chloridu kyseliny pyrazínovej. Skúška na tvorbu kyseliny sa uskutočňuje zmiešaním bezvodej vzorky reakčnej zmesi s terc.butylamínom. Po skončení reakcie zostáva menej než 0,7 % kyseliny vzorca (7).

Skúška na skončenie tvorby chloridu kyseliny je dôležitá vzhľadom na to, že pri neúplnom priebehu reakcie vzniká ako nečistota bis-terc.butyloxamid.

Reakciu je možné sledovať pomocou HPLC: stĺpec Dupont Zorbax RXC8, 25 cm, rýchlosť prietoku 1 ml/min., detekcia pri 250 nm, lineárny gradient 98 %, 0,1 % vodnej kyseliny fosforečnej a 2 % $CH_3CN$ až 50 % vodnej kyseliny fosforečnej a 50 % $CH_3CN$ v priebehu 30 minút. Čas retencie pre kyselinu vzorca (7) je 10,7 minút a pre amid vzorca (8) je 28,1 minút.

Reakčná zmes sa nechá 1 hodinu stáť pri teplote 5 °C, potom sa vzniknutá suspenzia ochladí na 0 °C a pridáva sa terc.butylamín tak, aby vnútorná teplota zmesi neprekročila 20 °C.

Zmes sa nechá ešte 30 minút stáť pri 18 °C a potom sa vyzrážané amónne soli odfiltrujú. Filtračný koláč sa premyje 12 litrami etylacetátu, organické fázy sa premyjú 6 litrami 3 % hydrogenuhličitanu sodného a 2 x 2 litrami nasýteného vodného chloridu sodného. K organickej fáze sa pridá 200 g aktívneho uhlia Daeco G60 a zmes sa prefiltruje cez Solka Flok, filtračný koláč sa premyje 4 litrami etylacetátu.

Pôsobením aktívneho uhlia sa účinne odstráni purpurové zafarbenie produktu.

Etylacetátový roztok zlúčeniny vzorca (8) sa odparí za zníženého tlaku 1 kPa na 25 % pôvodného objemu. Pridá sa 30 litrov 1-propanolu a destilácia sa uskutočňuje až do konečného objemu 20 litrov.

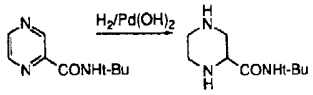
V tomto okamihu je etylacetát už pod hranicou detekcie $^1$H-NMR (menej než 1 %). Vnútorná teplota zmesi pri výmene rozpúšťadla je pod 30 °C. Roztok zlúčeniny 3 v zmesi 1-propanolu s etylacetátom je stály za varu pri atmosférickom tlaku pod spätným chladičom niekoľko dní.

Odparením podielu zmesi sa získa špinavobiela tuhá látka s teplotou topenia 87 až 88 °C.

$^{13}$C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): 161,8, 146,8, 145,0, 143,8, 142,1, 51,0, 28,5.

Príklad 2

Racemický 2-terc.butylkarboxamidpiperazín vzorca (9)




(8) (9)

Ako materiály sa použijú 2,4 kg (13,4 mol) pyrazín-2--terc.butylkarboxamidu vzorca (8) v 12 litroch 1-propanolu v prítomnosti 144 g 20 % paládia vo forme hydroxidu na aktívnom uhlí so 16 % hmotnostnými vody.

Roztok pyrazín-2-terc.butylkarboxamidu vzorca (8) v 1-propanole sa vloží do autoklávu s objemom 20 litrov. Pridá sa katalyzátor a zmes sa hydrogenuje pri teplote 65 °C a pri tlaku vodíka 0,3 MPa.

Po 24 hodinách dôjde v reakčnej zmesi k príjmu teoretického množstva vodíka a plynovou chromatografiou sa dokáže menej než 1 % zlúčeniny vzorca (8). Zmes sa ochladí, prepláchne dusíkom a katalyzátor sa odfiltruje cez Solka Flok. Potom sa katalyzátor premyje 2 litrami teplého 1-propanolu.

Bolo zistené, že použitie teplého 1-propanolu na premytie filtračného koláča zlepšuje filtráciu a znižuje straty produktu vo filtračnom koláči.

Reakcia sa sleduje plynovou chromatografiou: stĺpec 30 m Megabore, teplota 100 až 160 °C pri 10 °C/minútu, udržovaného 5 minút, potom zvýšenie 10 °C/minútu až na teplotu 250 °C. Čas retencie pre zlúčeninu (8) je 7,0 minút, pre produkt 9 je 9,4 minút. Reakciu je možné sledovať aj pomocou TLC s použitím zmesi etylacetátu a metanolu 50 : 50 ako rozpúšťadla a ninhydrínu ako vyvíjacieho činidla.

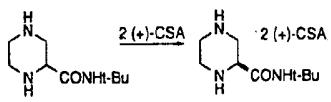
Odparením podielu reakčnej zmesi je možné dokázať, že celkový výťažok amidácie a hydrogenácie je 88 % a koncentrácia produktu vzorca (9) je 133 g/l.

Odparením podielu zmesi sa získa produkt vzorca (9) ako biela tuhá látka s teplotou topenia 150 až 151 °C.

$^{13}$C-NMR (75 MHz, $D_2O$, ppm): 173,5, 59,8, 52,0, 48,7, 45,0, 44,8, 28,7.

Príklad 3

Soľ (S)-2-terc.butylkarboxamidpiperazínu s kyselinou gafrosulfónovou, bis(S)-10




(9) (10)

| | |
|---|---|
| racemický 2-terc.butylkarboxamidpiperazín vzorca (9) | 4,10 kg (22,12 mol) |
| 1-propanol ako rozpúšťadlo | 25,5 kg |
| kyselina (S)-(+)-10-gafrosulfónová | 10,0 kg (43,2 mol) |
| 1-propanol | 12 litrov |
| acetonitril | 39 litrov |
| voda | 2,4 litra |

Roztok amínu vzorca (9) v 25,5 kg 1-propanolu sa vloží do nádoby s objemom 100 litrov s koncentračným zariadením. Roztok sa zahustí pri tlaku 1 kPa a teplote pod 25 °C až na objem približne 12 litrov.

V priebehu zahustenia sa produkt z roztoku vyzráža, ale po zahriatí zmesi na 50 °C sa opäť rozpustí.

Analýzou vzorky je možné dokázať koncentráciu produktu vzorca (9) celkom 341 g/l. Koncentrácia sa stanoví pomocou HPLC: stĺpec Dupont Zorbax RXC8, 25 cm, rýchlosť prietoku 1,5 ml/minútu, detekcia pri 210 nm, izokratická elúcia zmesou $CH_3CN$ a 0,1 % vodnej kyseliny fosforečnej 98 : 2, čas retencie produktu vzorca (9) je 2,5 minút.

Pridá sa 39 litrov acetonitrilu a 2,4 litra vody, čím sa získa číry, svetlohnedý roztok.

Pri stanovení obsahu vody titráciou KF pri stanovení obsahuj $CH_3CN$ a 1-propanolu pri integrácii $^1$H-NMR je možné dokázať, že pomer metylkyanidu, 1-propanolu s vody je 26 : 8 : 1,6. Koncentrácia produktu v roztoku je 72,2 g/l.

Kyselina (S)-10-gafrosulfónová sa pridáva v priebehu 30 minút po štyroch podieloch pri teplote 20 °C. Po pridaní teplota stúpne na 40 °C. Po niekoľkých minútach sa vytvorí hustá biela zrazenina. Biela suspenzia sa zahreje na 76 °C na rozpustenie tuhého podielu, hnedastý roztok sa potom nechá ochladiť v priebehu 8 hodín na teplotu 21 °C.

Produkt sa zráža pri teplote 62 °C. Pri teplote 21 °C sa produkt odfiltruje bez ďalšieho státia a filtračný koláč sa premyje 5 litrami zmesi metylkyanidu, 1-propanolu a vody v pomere 26 : 8 : 1,6. Potom sa produkt suší vo vákuu pri teplote 35 °C pod dusíkom, čím sa vo výťažku 39 % získa 5,6 kg výslednej soli vzorca (10) vo forme bielej kryštalickej tuhej látky s teplotou topenia 288 až 290 °C za rozkladu.

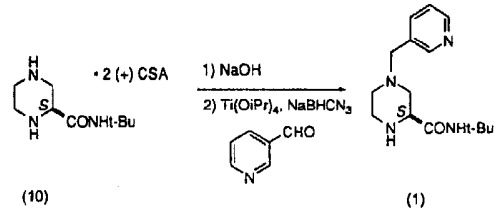
$[\alpha]_D^{25}$ = 18,9 (c = 0,37, voda).

$^{13}$C-NMR (75 MHz, $D_2O$, ppm): 222,0, 164,0, 59,3, 54,9, 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.

Prebytok enantioméru v materiáli bol 95 % podľa výsledku chirálnej HPLC: podiel 33 mg produktu 10 sa uvedie do suspenzie v 4 ml etanolu s 1 ml trietylamínu. Pridá sa 11 mg $Boc_2O$ a zmes sa nechá 1 hodinu stáť. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu, odparok sa rozpustí v 1 ml etylacetátu a prefiltruje sa cez Pasteurovu pipetu s náplňou $SiO_2$ s použitím etylacetátu ako elučného činidla. Odparené frakcie produktu sa znova rozpustia v hexánoch v množstve približne 1 mg/ml. Enantioméry sa oddelia na stĺpci Daicel Chiracell AS pri použití zmesi hexánu a IPA v pomere 97 : 3, rýchlosť prietoku 1 ml/minútu, detekcia pri 228 nm. Čas retencie pre S-antipód je 7,4 minút a pre R antipód je 9,7 minút.

Príklad 4

Príprava (S)-4-(3-pikolyl)-2-terc.butylkarboxamidpiperazínu vzorca (1)



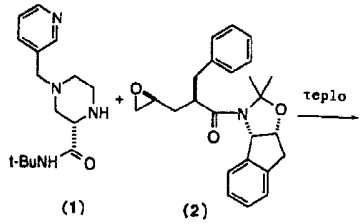

(10) (1)

| | |
|---|---|
| soľ vzorca (10) | 7,15 g (11 mmol) |
| 3-pyridínkarboxaldehyd | 1,04 ml (11 mmol) |
| izopropoxid titaničitý | 4 ml (13,7 mmol) |
| kyánhydroborát sodný | 0,47 g (7,5 mmol) |

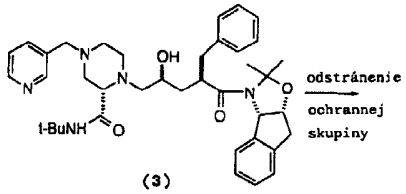
Suspenzia soli vzorca (10) v 30 ml 1-propanolu sa dvakrát premyje 25 % roztokom hydroxidu sodného a potom ešte dvakrát nasýteným vodným síranom sodným. Homogénna 1-propanolová fáza sa odparí za zníženého tlaku, čím sa vo výťažku 94 % získa 1,30 g 2(S)-terc.butylkarboxamidpiperazínu vo forme bielej tuhej látky. Tento surový materiál sa uvedie do suspenzie v 20 ml toluénu a pridá sa aldehyd a potom ešte izopropoxid titaničitý. Zmes stmavne, mieša sa ešte dve hodiny pri teplote 20 °C a potom sa pridá kyanohydroborát sodný. Potom sa zmes mieša ďalších 18 hodín, pridá sa 50 ml etylacetátu, vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a premyje sa etylacetátom. Organické fázy sa spoja a odparia na 2,3 g žltého oleja, ktorý sa chromatografuje na oxide kremičitom s použitím zmesi etylacetátu a metanolu v pomere 50:50. Frakcia s obsahom produktu sa odparí, čím sa vo výťažku 40 % získa 1,20 g 2(S)-terc.butylkarboxamid-4-(3-pyridylmetyl)piperazínu.

Príklad 5

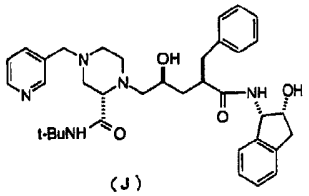
N-(2(R)-Hydroxy-1(S)-indanyl)-5-[(2(S)-terc.butylaminokarbonyl)-4-(3-pyridylmetyl)piperazino]-4(S)-hydroxy-2(R)-fenylmetylpentánamidmonohydrát ($J.H_2O$)




(1) (2)




(3)




(J)

| | |
|---|---|
| 2(S)-4-(3-pikolyl)-2-terc.butylkarboxamidpiperazín vzorca (1) | 7,9 g (28,5 mmol) |
| [3aS-[3-[2(S*),3(R*)],3aα,8aα]]-3,3a,8,8a-tetrahydro-2,2-dimetyl-3-[3-(2-oxiranyl)-1-oxo-2-(fenylmetyl)-propyl]-2H-indeo[1,2-d]oxazol vzorca (2) | 10,0 g (26,5 mmol) |
| terc.amylalkohol (2-metyl-2-butanol) | 88 ml |

Zmes 7,9 g, 28,5 mmol zlúčeniny vzorca (1) a 10 g, 26,5 mmol epoxidu vzorca (2) v 88 ml izopropylakoholu sa varí pod spätným chladičom pri teplote 82 °C 72 hodín do dovŕšenia tvorby produktu vzorca (3).

Roztok zlúčeniny vzorca (3) sa ochladí na 0 °C, pridá sa bezvodý plynný chlorovodík a zmes sa nechá 3 hodiny stáť pri teplote 0 až 5 °C. Potom sa hydrolýza zastaví pomalým pridaním 50 % NaOH na úpravu pH zmesi na 12, súčasne sa teplota zmesi udržuje pod 25 °C.

Zmes sa potom delí medzi 200 ml izopropylacetátu a 50 ml vody. Po určitom čase státia sa vrstvy oddelia a vodná fáza sa spätne extrahuje 50 ml izopropylacetátu.

Izopropylacetátový roztok zlúčeniny J sa odparí na približne 100 g/l a pridá sa voda do nasýtenia horúceho roztoku izopropylacetátu vodou. Potom sa zmes naočkuje a ochladí, čím sa získa 15,1 g zlúčeniny J, výťažok je 90 %, vztiahnuté na epoxid vzorca (2).

Príklad 6
Premena indénoxidu na cis-1-amino-2-indanol

| materiál | molekulová hmotnosť | množstvo (ml) | mmol |
|---|---|---|---|
| indénoxid | 132 | 1 | 8,33 |
| acetonitril | 41 | 10 | 244 |
| voda | 18 | 2,15 | 119,4 |
| konc. $H_2SO_4$ | 98 | 0,92 | 16,6 |
| 5N KOH | 57 | 3,0 | 15 |
| Dowex 50 x 4 ($H^+$) | 1,9 meq/ml | 15* | 28,5 meq |
| metanol | 17 | 50 | 50 |

* Ide o množstvo vlhkej živice.

K 1 ml, 8,33 mmol indénoxidu, rozpusteného v 10 ml acetonitrilu sa pridá 0,15 ml, 8,33 mmol vody. Zmes sa ochladí na ľadovom kúpeli na teplotu 0 až 5 °C. Potom sa po kvapkách pridá koncentrovaná kyselina sírová, pričom sa teplota zmesi udržuje pod 10 °C. Po pridaní celého množstva kyseliny sa teplota nechá stúpnuť na 20 až 25 °C. Číry roztok sa nechá stáť ešte 30 minút.

K zmesi sa pridajú 2 ml vody a roztok sa 30 minút zahrieva. Hneď ako sa metyloxazolín celkom premení na cis-aminoindanol, ochladí sa reakčná zmes na teplotu miestnosti.

Potom sa pridajú 3 ml, 15 mmol 5N roztoku KOH. Ide o 90 % teoretického množstva, vztiahnuté na pridané množstvo kyseliny sírovej. Roztok zastane kyslý pri skúške lakmusom. V prípade, že sa pH zvýši, dochádza k reacylácii a výťažok aminoindanolu je nižší. Biely tuhý podiel, síran draselný, sa odfiltruje.

Potom sa za miešania pridá 15 ml živice Dowex, zvlhčenej acetonitrilom. Zmes sa mieša 15 minút a potom sa odoberú vzorky na skúšku kvapalinovou chromatografiou (zriedenie 50x). Hneď ako zmizne vrchol pre aminoindanol pri kvapalinovej chromatografii, oddelí sa živica filtráciou a premyje sa acetonitrilom a potom metanolom.

K vlhkej živici sa pridá 50 ml 1N roztoku amoniaku v metanole a vzniknutá suspenzia sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti.

Po tomto čase sa živica opäť odfiltruje a metanolový roztok amoniaku sa uchová. Potom sa pridá ešte 20 ml 1N roztoku amoniaku v metanole a živica sa v ňom znova uvedie do suspenzie. Po oddelení živice sa metanolové roztoky amoniaku spoja a odparia na odstránenie amoniaku. Metanolový roztok sa analyzuje, čím sa získa vo výťažku 81 % celkom 1,0 g cis-1-amino-2-indanolu, určeného na delenie kyselinou vínnou.

Príklad 7
Príprava racemického indénoxidu

122 ml, 95 % indénu sa rozpustí v zmesi 812 ml metanolu a 348 ml acetonitrilu a roztok sa prefiltruje. Filtrát sa zriedi 116 ml, 0,05M roztoku hydrogenfosforečnanu sodného a pH sa upraví na 10,5 pridaním 1M vodného roztoku hydroxidu sodného. 105 ml 35 % vodného peroxidu vodíka sa zriedi 53 ml vody a roztok sa v priebehu 3 hodín pridá k predchádzajúcej zmesi pri udržaní teploty na 25 °C a súčasne pri udržaní pH na 10,5 pridávaním 1M vodného roztoku hydroxidu sodného (celkom 120 ml).

Po 6 hodinách sa pridá 26 ml 1M vodného roztoku metahydrogensiričitanu sodného za súčasného udržovania pH na 8,3 pridávaním 1M vodného roztoku hydroxidu sodného (celkom 39 ml). Potom sa pridá ešte 700 ml vody a zmes sa extrahuje dvoma podielmi 580 a 300 ml metylénchloridu. Organické extrakty sa spoja a odparia na objem 600 ml. Získa sa 117 g indénoxidu.

Príklad 8
Príprava (1S,2R)-indénoxidu

Substrát, (1S,2R)-indénoxid sa pripraví spôsobom podľa publikácie D. J. O'Donnell a ďalší, J. Organic. Chemistry, 43, 4540, 1978.

Príprava 9
Príprava cis-1-amino-2-indanolu

117 g indénoxidu v 600 ml metylénchloridu sa zriedi 600 ml acetonitrilu a roztok sa ochladí na -20 °C. Potom sa pridá 114 ml kyseliny metánsulfónovej. Zmes sa zahreje na 25 °C a pri tejto teplote sa nechá 2 hodiny stáť. Potom sa pridá 600 ml vody a zmes sa 5 hodín zahrieva na teplotu 45 °C. Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa varí ešte 4 hodiny pod spätným chladičom až na obsah približne 200 g tuhých látok/liter. Roztok sa upraví na pH 12,5 pridaním 50 % vodného roztoku hydroxidu sodného, potom sa ochladí na 5 °C a prefiltruje a tuhý podiel sa vysuší vo vákuu, čím sa získa výsledný cis-1-amino-2-indanol.

Príklad 10
Príprava 1S-amino-2R-indanolu

250 g, 0,185 mol (1S,2R)-indénoxidu s prebytkom enantioméru ee 85 % sa rozpustí v zmesi 300 ml chlórbenzénu a 1200 ml heptánov a potom sa zmes pomaly pridá k roztoku 250 ml, 0,375 mol kyseliny metánsulfónovej v 1250 ml acetonitrilu pri teplote nižšej než -10 °C. Reakčná zmes sa zahreje na 22 °C a nechá sa 1 hodinu stáť. Potom sa k zmesi pridá voda a zmes sa koncentruje destiláciou až do dosiahnutia vnútornej teploty 100 °C. Na túto teplotu sa reakčná zmes zahrieva ešte 2 až 3 hodiny, potom sa ochladí na teplotu miestnosti. Pridá sa 1000 ml chlórbenzénu, zmes sa premieša a organická fáza sa oddelí. Zvyšná vodná fáza, ktorá vo výťažku 60 % obsahuje 165 g 1S-amino-2R-indanolu s ee 85 % sa upraví na pH 12 pridávaním 50 % vodného roztoku hydroxidu sodného. Produkt sa odfiltruje a suší vo vákuu pri teplote 40 °C, čím sa získa 160 g 1S-amino-2R-indanolu s ee 85 %.

Príklad 11
Príprava 1S-amino-2-indanolu

250 g, 0,185 mol (1S,2R)-indénoxidu s ee 85 % sa rozpustí v zmesi 300 ml chlórbenzénu a 1200 ml heptánov a roztok sa pomaly pridá k roztoku dymivej kyseliny sírovej s obsahom 21 % $SO_3$ (184 ml) v 1250 ml acetonitrilu pri teplote nižšej než -10 °C. Potom sa reakčná zmes zahreje na 22 °C a pri tejto teplote sa nechá 1 hodinu stáť. Potom sa k zmesi pridá voda a zmes sa destiláciou zahustí až do dosiahnutia vnútornej teploty 100 °C. reakčná zmes sa na tejto teplote udržuje 2 až 3 hodiny a potom sa ochladí na teplotu miestnosti. Pridá sa 1000 ml chlórbenzénu, zmes sa premieša a organická vrstva sa oddelí. Zvyšná vodná fáza, obsahujúca vo výťažku 74 % 205 g 1S-amino-2R-indanolu s ee 85 % sa zriedi rovnakým objemom acetonitrilu, pH sa upraví na 12,5 pridaním 50 % vodného hydroxidu sodného a organická fáza sa oddelí. Zvyšná vodná fáza sa extrahuje ďalším podielom acetonitrilu. Acetonitrilové extrakty sa spoja a odparia vo vákuu, čím sa získa 205 g 1S-amino-2R-indanolu s ee 85 %.

Je tiež možné postupovať tak, že sa zvyšná vodná fáza, obsahujúca vo výťažku 74 % celkom 205 g 1S-amino-2R--indanolu s ee 85 % zriedi rovnakým objemom butanolu, pH sa upraví na 12,5 pridaním 50 % vodného roztoku hydroxidu sodného a organická fáza sa oddelí. Potom sa organická fáza premyje chlórbenzénom. Pridá sa kyselina L-vínna a voda sa oddestiluje, čím dôjde ku kryštalizácii soli aminoindanolu s kyselinou vínnou.

Príklad 12

Použitie benzonitrilu

5 g indénoxidu sa rozpustí v 50 ml benzonitrilu pri teplote 25 °C a pridá sa 2,25 ml 98 % kyseliny sírovej. Zmes sa zriedi 50 ml 5M vodného roztoku hydroxidu sodného a potom sa extrahuje metylénchloridom. Organické extrakty sa odparia vo vákuu, čím sa získa 5,03 g oxazolínu.

Príklad 13

Rozdelenie cis-1-amino-2-indanolu

100 g cis-1-amino-2-indanolu sa rozpustí v 1500 ml metanolu a pridá sa roztok 110 g kyseliny L-vínnej v 1500 ml metanolu. Zmes sa zahreje na 60 °C, potom sa ochladí na 20 °C, prefiltruje sa a tuhý podiel sa suší vo vákuu, čím sa získa 88 g soli 1S-amino-2R-indanolu s kyselinou L--vínnou vo forme solvátu s metanolom.

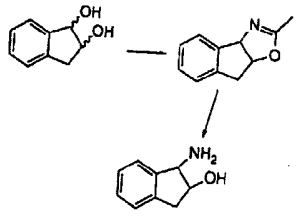
Príklad 14

Príprava 1S-amino-2R-indanolu

88 g solvátov soli 1S-amino-2R-indanolu s kyselinou L-vínnou v metanole sa rozpustí v 180 ml vody a zmes sa zahreje na 55 až 60 °C. Potom sa roztok vyčerí filtráciou a pH sa upraví na 12,5 pridaním 50 % vodného hydroxidu sodného. Zmes sa v priebehu 2 hodín ochladí na 0 až 5 °C, nechá sa jednu hodinu stáť pri tejto teplote, potom sa tuhý podiel odfiltruje, premyje sa chladnou vodou a suší sa vo vákuu pri teplote 40 °C, čím sa získa 37 g 1S-amino-2R--indanolu s čistotou 99 % a prebytkom enantioméru 100 %.

Príklad 15

Premena 1,2-indanolu na cis-1-amino-2-indanol




| materiály | molekulová hmotnosť | množstvo (ml) | mmol |
|---|---|---|---|
| 1,2-indándiol | 150 | 300 mg | 2 |
| acetonitril | 41 | 2,5 | 47,3 |
| voda | 18 | 0,04 | 2 |
| kyselina sírová | 98 | 0,22 | 4 |
| 5N KOH | 57 | 1,6 | 8,0 |
| Dowex 50 x 4 ($H^+$) | | 10 | |
| metanol (1M $NH_3$) | | 30 | |

K 300 mg indanolu, rozpusteného v 3 ml acetonitrilu s obsahom 0,04 ml vody sa po kvapkách pri teplote 0 až 10 °C pridá 0,22 ml koncentrovanej kyseliny sírovej. Po skončenom pridávaní sa ľadový kúpeľ odstráni a zmes sa nechá otepliť na teplotu miestnosti. Po 30 minútach státia sa číry roztok podrobí skúške kvapalinovou chromatografiou (vzorka s riedením 500x). Hneď ako sa všetok glykol spotrebuje, pridá sa k roztoku voda a zmes sa varí na parnom kúpeli pod spätným chladičom na uskutočnenie hydrolýzy oxazolínu.

Hneď, ako je hydrolýza ukončená, pridá sa 1,6 ml 5 N KOH na neutralizáciu kyseliny sírovej. Síran draselný sa potom zo zmesi odfiltruje.

Vzorka filtrátu sa podrobí skúške na cis-aminoindanol. Bolo dokázané, že filtrát obsahuje 196 ml tejto látky, to znamená 66 % teoretického množstva, výťažok je 75 %, vztiahnuté na východiskový materiál. Roztok sa nechá prejsť cez 10 ml živice Dowex 50 x 4 ($H^+$). Eluát sa skúma na prítomnosť produktu. Všetok aminoindanol bol adsorbovaný na stĺpci. Po premytí živice metanolom sa produkt vymýva 1M roztokom amoniaku v bezvodom metanole. Roztok sa odparí na odstránenie amoniaku a výsledný roztok aminoindanolu, pripravený na rozdelenie, sa analyzuje. Získa sa 175 mg produktu, 59 % teoretického množstva.

Príklad 16

Príprava reakčných činidiel na báze indanolu

(±)-trans-2-bróm-1-indanol sa pripraví podľa publikácií S. M. Sutter a ďalší, J. Am. Chem. Soc., 62, 3473, 1940 a D. R. Dalton a ďalší, J. C. S. Chem. Commun., 591, 1966. (+)-trans-2-bróm-1-indanol a cis- a trans-1,2-indándioly sa pripravia podľa publikácie M. Imuta a ďalší, J. Org. Chem., 43, 4540, 1978.

Príklad 17

Príprava cis-1-amino-2-indanolu z trans-2-bróm-1-indanolu

10 g, 46,9 mmol trans-2-bróm-1-indanolu sa zriedi 100 ml acetonitrilu s obsahom 0,8 ml vody, roztok sa ochladí na -5 °C a pridá sa 5,2 ml koncentrovanej kyseliny sírovej na -5 °C a pridá sa 5,2 ml koncentrovanej kyseliny sírovej. Zmes sa nechá 1 hodinu stáť a potom sa pridá 5N vodný roztok hydroxidu sodného do pH 11. Reakčná zmes sa prefiltruje, čím sa odstráni síran draselný. Vodný filtrát s acetonitrilom sa upraví na pH nižšie než 2 kyselinou sírovou a potom sa zahreje na 80 až 100 °C a acetonitril sa odstráni destiláciou, čím sa získa vodný roztok cis-1-aminoindanolu. Tento roztok sa odparí na objem 20 ml a potom sa pH upraví na 12,5 hydroxidom draselným. Vykryštalizovaný produkt sa odfiltruje a suší vo vákuu, čím sa získa 4,25 g cis-1-amino-2-indanol.

Príklad 18

Príprava cis-1S-amino-2R-indanolu z cis-(1S,2R)-indándiolu

1 g cis-(1S,2R)-indándiolu sa rozpustí v 10 ml acetonitrilu, ochladeného na 0 °C a pridá sa 1,0 ml koncentrovanej kyseliny sírovej. Zmes sa nechá otepliť na 20 °C a súčasne 40 minút stáť. Pridá sa 0,8 ml vody a zmes sa zahreje na teplotu varu pod spätným chladičom. Pridá sa 1,6 ml 5M roztoku hydroxidu draselného na úpravu pH na hodnotu vyššiu než 11 a výsledný tuhý síran draselný sa odfiltruje, čím sa vo výťažku 66 % získa vodný roztok s obsahom 0,79 g cis-1S-amino-2R-indanolu.

Príklad 19

Príprava cis-1-amino-2-indanolu z trans-1,2-indándiolu

1,5 g trans-1,2-indándiolu sa rozpustí v 25 ml acetonitrilu, ochladeného na 0 °C a pridá sa 1,1 ml koncentrovanej kyseliny sírovej. Zmes sa nechá 3 hodiny stáť a súčasne otepliť na teplotu 20 °C. Pridajú sa 2 ml vody a zmes sa zahreje na teplotu varu pod spätným chladičom. Na úpravu pH na 12 sa pridá koncentrovaný vodný roztok hydroxidu sodného. Výsledná tuhá látka sa odfiltruje, čím sa vo vý-

ťažku 63 % získa roztok v zmesi vody a acetonitrilu, obsahujúci 1,02 g cis-1-amino-2-indanolu.

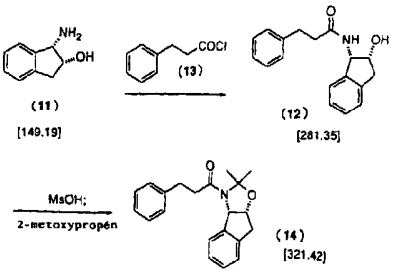
Príklad 20

Príprava cis-1-amino-2-indanolu z cis-1,2-indándiolu

1,0 g cis-1,2-indándiolu sa rozpustí v 20 ml acetonitrilu, ochladí na -40 °C a pridá sa 0,8 dymivej kyseliny sírovej s obsahom 21 % $SO_3$. Zmes sa nechá 1 hodinu stáť a súčasne otepliť na 0 °C. Pridá sa voda a zmes sa 1 hodinu zahrieva na 80 °C, čím sa získa vodný roztok cis-1-amino-2--indanolu.

Príklad 21

Príprava amidu vzorca (14)




| | | |
|---|---|---|
| (-)-cis-1-aminoindan-2-ol (11) (99,7 % hmotn., 99,9 % plochy pod krivkou, viac než 99,5 % ee) | 900 g | 6,02 mol |
| monohydrát uhličitanu sodného | 760 g | 6,13 mol |
| dietoxymetán (DEM) | 56,3 l | |
| 3-fenylpropionylchlorid (13) | 1,05 kg | 6,23 mol |
| kyselina metánsulfónová (MSA) | 18,6 g | 0,19 mol |
| 2-metoxypropén (95 % podľa GC) | 1,28 l | 13,3 mol |
| 5 % vodný hydrogenuhličitan sodný | 10,8 l | |
| voda | 26,2 l | |

Suspenzia, obsahujúca 900 g, 6,02 mol (-)-cis-1-aminoindan-2-olu vzorca (11) v 40 l DEM sa zmieša s vodným roztokom 760 g, 6,13 mol $Na_2CO_3.H_2O$ v 6,4 l vody v reaktore s objemom 100 litrov so štyrmi hrdlami, vybavenom termočlánkom, mechanickým miešadlom, prívodom na dusík a prebublávacím zariadením, zahreje sa na 46 až 47 °C a nechá sa 15 minút stáť, aby došlo k úplnému rozpusteniu všetkých zložiek. K vodnej fáze s pH 11,5 sa pridá 1,05 kg, 6,23 mol 3-fenylpropionylchloridu vzorca (13) v priebehu 2 hodín pri teplote 47 až 59 °C. V priebehu pridávania zlúčeniny vzorca (13) stúpne vnútorná teplota zo 47 na 59 °C a súčasne sa začne z roztoku kryštalizáciou vylučovať hydroxyamid vzorca (12). Po skončenom pridávaní sa reakčná zmes nechá 0,5 hodín stáť pri teplote 59 °C a potom sa zahreje na 72 °C na rozpustenie všetkých tuhých látok. Najmä sa rozpustí hydroxyamid, takže je možné získať homogénnu vzorku na analýzu pomocou HPLC a túto analýzu zjednodušiť. Priebeh reakcie sa sleduje pomocou HPLC s použitím acetonitrilu a 5,0 mM roztoku dihydrogenfosforečnanu a hydrogenfosforečnanu draselného v pomere 60 : 40. Ďalej budú uvedené časy retencie pre jednotlivé látky.

| čas retencie (min.) | zlúčenina |
|---|---|
| 4,1 | hydroxyamid 12 |
| 6,3 | cis-aminoindanol 11 |
| 12,5 | amid esteru ako vedľajší produkt |

Po skončenom pridávaní chloridu vzorca (13) a státí 0,5 hodiny pri teplote 72 °C je možné pomocou HPLC dokázať približne 0,6 % plochy pod krivkou pre zlúčeninu 11, 0,2 % plochy pre vedľajší produkt, amid esteru a 98,7 % plochy pre hydroxyamid. Vodná fáza sa oddelí a organická fáza sa dvakrát premyje 4,5 litrami vody. Potom sa organická fáza odparí a vysuší azeotrópnou destiláciou pri atmosférickom tlaku. Počiatočný objem približne 40 litrov sa takto zahustí na 27 litrov. Potom sa pridá 16 litrov čerstvého DEM, potom sa zmes zahustí na 40 litrov pri teplote 88 až 89 °C.

Vysušená suspenzia hydroxyamidu vzorca (12) v DEM sa zmieša s 1,28 litrami 2-metoxypropénu a potom sa ešte pridá 18,6 g MSA pri teplote 30 °C. Pridaním MSA v neprítomnosti 2-metoxypropénu sa vytvorí ester amínu. Táto nečistota sa v priebehu spracovania pri konečnej tvorbe acetonitrilu premení späť na hydroxyamid vzorca (12). Pri odobraní 1,0 ml vzorky je možné po zriedení vzorky 1,0 ml vody dokázať pH 2,8 až 3,0. Výsledná zmes sa nechá stáť 3 hodiny pri teplote 39 až 40 °C. Tvorba acetonidu sa sleduje pomocou HPLC s použitím uvedených podmienok. Ďalej budú uvedené časy retencie:

| Čas retencie (min.) | zlúčenina |
|---|---|
| 4,1 | hydroxyamid 12 |
| 6,9 | metylénketal (nečistota) |
| 9,0 | acetonid vzorca (14) |
| 12,5 | amid esteru (vedľajší produkt) |

Zmes sa nechá stáť pri teplote 38 až 40 °C tak dlho, až obsah zlúčeniny 12 sa rovná alebo je nižší než 0,4 % A (plocha pod krivkou), obsah ďalších látok pri uskutočňovaní HPLC je nasledujúci: 0,4 % plochy na hydroxyamid 12, 96,6 % plochy na acetonid 13, 0,2 % plochy na vedľajší produkt, amid esteru a 1,1 % plochy na nečistotu metylénketal. Reakčná zmes sa ochladí na 24 °C a pridá sa 10,8 litrov 5 % vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Vodná fáza sa oddelí a organická fáza sa premyje 2 x 10,8 l vody. Hodnota pH premývacej vody bola 7,6. V prípade príliš nízkeho pH je možné acetonidovú skupinu opäť hydrolyzovať za vzniku hydroxyamidu vzorca (12). 34,2 litrov premytej organickej fázy sa odparí destiláciou za atmosférického tlaku pri teplote 78 až 80 °C až na konečný objem 3,5 litrov. Obsah acetonidu bol upravený na 5,25 g/l na zníženie strát pri izolácii. Horúci roztok zlúčeniny 14 v DEM sa nechá ochladiť na 57 °C, naočkuje sa 0,5 g zlúčeniny 14, potom sa ďalej ochladí až na 0 °C a nechá sa 0,5 hodiny stáť. Pri teplote 53 až 55 °C začne kryštalizovať produkt, ktorý sa odfiltruje, vlhký filtračný koláč sa premyje 300 ml DEM s teplotou 0 °C. Premytý filtračný koláč sa vysuší vo vákuu 3,2 kPa pri teplote 30 °C, čím sa získa 1,74 kg acetonidu vzorca (14). (Výťažok je 90 %, plocha pod krivkou pri HPLC je vyššia než 99,5 %).

Príklad 22

Príprava acetonidu vzorca (14) zo soli vzorca (11)

| | | |
|---|---|---|
| Soľ (-)-cis-1-aminoindan-2-olu s kyselinou vínnou, metanolový solvát (44,3 % hmotn., voľnej bázy 11) | 100 g | 297 mmol |
| monohydrát uhličitanu sodného | 63,76 g | 514 mmol |
| dietoxymetán (DEM) | 2,83 l | |
| 3-fenylpropionylchlorid 13 | 52,7 g | 312 mmol |
| kyselina metánsulfónová MSA | 0,95 g | 9,86 mmol |
| 2-metoxypropén (95 % pri GC) | 63 ml | 658 mmol |
| 5 % vodný $NaHCO_3$ | 520 ml | |
| voda | 1,32 l | |

Zmes 100 g soli vzorca (11) vo forme metanolového solvátu s obsahom 44,3 g, 297 mmol voľnej bázy v 2,0 l DEM a vodný roztok 63,8 g, 514 mmol $Na_2CO_3.H_2O$ v 316 ml vody sa v reaktore s objemom 5,0 l so štyrmi vstupmi, vybavenom termočlánkom, mechanickým miešadlom, prívodom na dusík a prebublávacím zariadením zahreje na

50 °C. Ani pri zahriatí reakčných zmesí na 60 °C nedôjde k rozpusteniu všetkých tuhých látok. Pri teplote 50 °C sa v priebehu 30 minút pridá 52,7 g, 312 mmol 3-fenylpropionylchloridu vzorca (13) a zmes sa nechá 15 minút stáť pri teplote 50 °C. Priebeh reakcie sa sleduje pomocou HPLC. Použije sa zmes acetonitrilu a 5,0 mM dihydrogenfosforečnanu a hydrogenfosforečnanu draselného 60 : 40, prietok 1,0 ml/minútu. Ďalej sú uvedené časy retencie:

| Čas retencie (min.) | zlúčenina |
|---|---|
| 4,1 | hydroxyamid vzorca (12) |
| 6,3 | cis-aminoindanol 11 |
| 12,5 | amid esteru (vedľajší produkt) |

Po skončení pridávania chloridu kyseliny a 15 minútach státia pri teplote 50 °C je možné dokázať pomocou HPLC plochu pod krivkou menšiu než 0,1 % pre zlúčeninu 11. Po dosiahnutí tohto výsledku sa reakčná zmes zahreje na 75 °C.

Pri teplote 75 °C sa hydroxyamid vzorca (12) rozpustí v DEM a uľahčí sa oddelenie fáz. Vodná fáza sa oddelí a organická fáza sa dvakrát premyje 250 ml vody. Vínan sodný sa odstráni vo vodnej fáze. Prvá vodná fáza má pH 8,98. Dve premývacie vodné fázy majú pH 9,1 a 8,1. Premytá organická fáza sa odparí a zahustí destiláciou za atmosférického tlaku. Získa sa približne 1,0 litrov destilátu a potom sa pridá do destilačnej nádoby 750 ml čerstvého DEM. Potom sa pokračuje v destilácii za atmosférického tlaku tak dlho, až sa získa ďalších 350 ml destilátu. Roztok má hodnotu KF približne 93 mg/l. Vysušený roztok DEM sa ochladí na 30 °C a pridá sa 63 ml 2-metoxypropénu a potom ešte 0,95 g MSA. Odoberie sa vzorka 1,0 ml, ktorá sa zriedi 1,0 ml vody, pH roztoku je 3,2. Reakčná zmes sa nechá 2 hodiny stáť pri teplote 35 až 42 °C. Tvorba acetonidu sa sleduje pomocou HPLC za rovnakých podmienok, ako je uvedené, približné časy retencie sú tiež rovnaké ako vyššie. Zmes sa nechá stáť pri teplote 38 až 40 °C tak dlho, až sa obsah zlúčeniny vzorca (12) rovný alebo nižší ako 0,7 A %. pri uskutočňovaní HPLC sa dosiahne typický profil plochy pod krivkou: 0,4 % plochy tvorí hydroxyamid, 96,9 % plochy tvorí acetonid vzorca (14), 0,2 % plochy tvorí vedľajší produkt, amid esteru a 1,1 % plochy tvorí nečistota metylénketál. Reakčná zmes sa ochladí na 20 °C, zákal sa odfiltruje a pridá sa 520 ml 5 % vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáza sa oddelí a organická fáza sa premyje 500 ml vody. Premývacia voda má pH 7,4. Približne 2 litre premytej organickej fázy sa zahustia destiláciou za atmosférického tlaku pri teplote 78 až 80 °C na objem 1,0 litra. Obsah acetonidu sa upraví na 525 g/l na zníženie strát pri izolácii. Horúci roztok produktu 14 sa ochladí na 50 až 52 °C, naočkuje sa 100 mg produktu a potom sa ďalej ochladí na 5 °C a nechá sa 20 minút stáť. Pri teplote 50 °C začína produkt kryštalizovať. Kryštáliky sa odfiltrujú a vlhký filtračný koláč sa premyje 2 x 40 ml DEM s teplotou 0 °C. Premytý filtračný koláč sa suší vo vákuu pri tlaku 3,2 kPa a teplote 30 °C, čím sa získa 83,8 g acetonidu vzorca (14). Výťažok je 87,9 %, plocha pod krivkou pri HPLC je viac než 99,5 %.

Príklad 23

Príprava acetonidu 14 (izopropylacetát ako rozpúšťadlo)

| | | |
|---|---|---|
| (-)-cis-1-aminoindan-2-ol | | |
| vzorca (11), 98,5 % hmotn. | 80 g | 535 mmol |
| izopropylacetát (IPAC) | 1,2 l | |
| voda | 560 ml | |
| 5N hydroxid sodný | 116 ml | 580 mmol |
| 3-fenylpropionylchlorid (13) | 9,8 g | 539 mmol |
| kyselina metánsulfónová MSA | 1,1 ml | 17,0 mmol |
| 2-metoxypropén (95 % pri GC) | 119 ml | 1,24 mol |
| 5 % vodný $NaHCO_3$ | 950 ml | |
| voda | 400 ml | |
| metylcyklohexán | 2,25 l | |

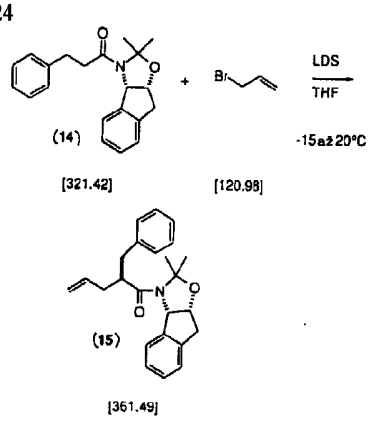
Zmes 80 g, 535 mmol (-)-cis-1-aminoindan-2-olu vzorca (11) v zmesi 1,2 litra IPAC a 560 ml vody sa zmieša s 90,8 g, 539 mmol zlúčeniny vzorca (5), pričom sa pH pri teplote 70 až 72 °C udržuje na 8,0 až 10,5 pridaním 116 ml, 580 mmol 5N hydroxidu sodného.

Priebeh reakcie sa sleduje pomocou HPLC: acetonitril a 5,0 mM dihydrogenfosforečnanu a hydrogenfosforečnanu draselného 60 : 40, uvedené sú časy retencie.

| Čas retencie (min.) | zlúčenina |
|---|---|
| 4,1 | hydroxyamid vzorca (12) |
| 63 | cis-aminoindanol 11 |
| 12,5 | amid esteru (vedľajší produkt) |

Po skončení reakcie sa vodná fáza oddelí a vodná fáza sa pri teplote 72 až 73 °C premyje 400 ml vody. Voľná fáza má pH 8,1, premývacia voda má pH 7,9. Vlhká fáza v IPAC sa vysuší destiláciou za atmosférického tlaku. Pridá sa 3,0 litrov IPAC na zníženie hodnoty KF na menej než 100 mg/l. Konečný objem je približne 1,60 litrov. Výsledná suspenzia hydroxyamidu 12 v IPAC sa zmieša so 119 ml, 1,24 mol 2-metoxypropénu a potom sa pridá 1,1 ml, 3,2 mol % MSA pri teplote 35 až 38 °C, potom sa zmes pri tejto teplote nechá 4,5 hodiny stáť. Tvorba acetonidu sa sleduje pomocou HPLC za uvedených podmienok. Zmes sa nechá stáť pri teplote 38 až 40 °C tak dlho, až zlúčenina 12 tvorí menej než 0,4 % plochy pod krivkou. Reakčná zmes sa prefiltruje na odstránenie jemnej zrazeniny a filtrát sa v priebehu 15 minút pridá k 950 ml chladného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáza sa oddelí a organická fáza sa premyje 400 ml vody. Roztok hydrogenuhličitanu sodného sa ochladí na 0 až 5 °C. Vodná fáza má pH 7,5, premývacia voda má pH 7,9. Zmes sa destiluje za atmosférického tlaku a súčasne sa IPAC nahradí metylcyklohexánom. Počiatočný objem pred zahustením za atmosférického tlaku je 1,65 litrov. Pridá sa celkom 1,5 litrov metylcyklohexánu na dovŕšenie výmeny rozpúšťadiel. Teplota zmesi na konci tejto výmeny je 101 °C, konečný objem je približne 900 ml. Zmes sa zahreje na 65 °C až 70 °C na rozpustenie tuhého podielu, ochladí sa na 55 °C, naočkuje produktom a ochladí na 0 °C. Zmes sa nechá 15 minút stáť pri 0 °C, produkt sa odfiltruje a premyje 200 ml chladného metylcyklohexánu. Premytý filtračný koláč sa suší pri tlaku 3,2 kPa a teplote 30 °C, čím sa získa 151 g acetonidu vzorca (14). Výťažok je 87,5 %, plocha pod krivkou podľa HPLC je vyššia než 99,5 %.

Príklad 24




acetonid 14,

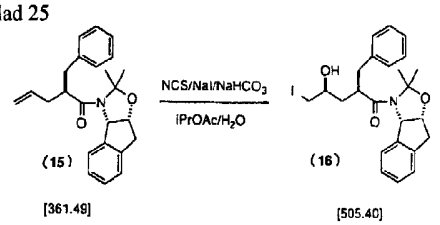
| | | | |
|---|---|---|---|
| 99,1 % hmotn. | (321,42) | 200 g | 0,617 mol |
| alylbromid (120,98) | | 77,6 g<br>53,6 ml | 0,642 mol |
| LDS (FMC 9404) | 1,32 M v THF | 518 ml | 0,684 mol |
| kyselina citrónová | (192,1) | 35,73 g | 0,186 mol |
| THF, sušený sitom | | 1,43 l | |
| voda | | 1,05 l | |
| 0,3 M kyselina sírová | | 1,18 l | |
| 6 % hydrogenuhličitan sodný | | 1,18 l | |
| IPAC | | | |

200 g, 0,622 mol kryštalického acetonidu 14 (99,1 % hmotn.) sa rozpustí v 1,2 litroch THF, vysušeného molekulovým sitom, s hodnotou KF = 11 mg/l, pod dusíkom pri teplote 25 °C za miešania mechanickým miešadlom. Výsledná hodnota KF roztoku je 40 mg/l. Roztok sa trikrát po sebe prepláchne dusíkom vo vákuu na odstránenie všetkého rozpusteného kyslíka.

K tetrahydrofuránovému roztoku sa pridá alylbromid, hodnota KF je potom 75 mg/l. Typické údaje premeny na viac než 99,5 % je možné dosiahnuť s hodnotami KF až 200 mg/l v prítomnosti 10 % prebytku bázy. Roztok sa ochladí na -20 °C. K roztoku alylbromidu a zlúčeniny vzorca (14) sa pridá 1,32 M roztok lítiumhexametyldisilazidu, LDS v THF takou rýchlosťou, aby bola reakčná teplota udržovaná na -20 °C. Pridanie LDS trvá 30 minút. Zmes sa nechá stáť pri teplote -15 až -20 °C až do dosiahnutia premeny vyššej než 99 %. Potom sa reakčná zmes analyzuje pomocou HPLC. Čas retencie pre vedľajší produkt hydroxyacetonid je 5,3 minút, pre etylbenzén je 5,6 minút, pre acetonid vzorca (14) je 6,6 minút, pre alylacetonid vzorca (15) je 11,8 minút a pre epimér vzorca (15) je 13,3 minút. Po jednej hodine je reakcia dovŕšená až na 99,5 % premeny. Rcakcia sa potom zastaví pridaním roztoku 35,7 g, 0,186 mol kyseliny citrónovej v 186 ml THF. Zmes sa nechá stáť 30 minút pri teplote 15 °C po ukončenom pridávaní kyseliny citrónovej. Potom sa zmes zahustí za zníženého tlaku približne 3,5 kPa na približne 30 % pôvodného objemu, pričom teplota zmesi sa udržuje na 11 až 15 °C a súčasne sa oddelí 900 ml destilátu na chladiči, chladenom suchým ľadom. Potom sa rozpúšťadlo vymení s použitím celkom 2,7 litrov izopropylacetátu za pokračujúcej destilácie za zníženého tlaku. Výmena rozpúšťadiel sa považuje za ukončenú hneď, keď podľa výsledkov $^1$H-NMR je prítomných už len množstvo menšie než 1 % molárne THF, čo zodpovedá výsledku plynovej chromatografie GC. Maximálna teplota v priebehu destilácie by nemala prekročiť 35 °C. Surová reakčná zmes v izopropylacetáte sa premyje 1,5 litrami destilovanej vody, 1,18 litrami 0,3M kyseliny sírovej a 1,18 litrami 6 % vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Objem organickej fázy po tomto premytí je 1,86 litrov.

Po trojnásobnom premytí vodou je pH zmesi 6,5, 1,3 a 8,5. Analýza zmesi pomocou HPLC preukáže výťažok produktu vzorca (15) celkom 93 až 94 %. Pomer požadovaného epiméru zlúčeniny vzorca (15) k produktu vzorca (15) je 96 : 4 podľa HPLC, ktorá sa uskutočňuje za rovnakých podmienok, ako je uvedené. Plynová chromatografia GC v tomto stupni dokazuje úplné odstránenie vedľajšieho produktu hexametyldisilazánu v priebehu spracovania reakčnej zmesi.

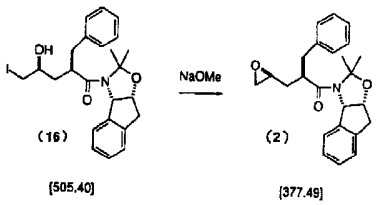
Príklad 25




| | | | |
|---|---|---|---|
| NCS | (133,5) | 141,2 g | 1,06 mol |
| $NaHCO_3$ | (84,01) | 36,6 g | 0,434 mol |
| NaI | (149,9) | 158,6 g | 1,06 mol |
| $Na_2SO_3$ | (126,0) | 80 g | |
| voda | | 1,55 l | |

Roztok alylamidu vzorca (15) v IPAC z predchádzajúceho stupňa sa pri teplote 25 °C pridá k roztoku 36,5 g hydrogenuhličitanu sodného v 1,03 litra destilovanej vody a dvojfázová zmes sa ochladí na 5 °C a potom sa pridá 141,2 g, 1,06 mol tuhého N-chlórsukcínimidu. Reakcia nie je exotermická. K zmesi sa potom pridá ešte roztok 158,6 g, 1,06 mol jodidu sodného vo vode, pričom teplota reakčnej zmesi sa udržuje v rozmedzí 6 až 11 °C. Pridávanie trvá 30 minút, v priebehu pridávania zmes tmavne. Potom sa zahreje na 25 °C a na tejto teplote sa udržuje za energického miešania. Priebeh reakcie sa sleduje s použitím HPLC za rovnakých podmienok, ako je uvedené. Približné časy retencie sú pre jódhydríny 8,1 minút a pre alylamid 11,8 minút. Analýza zmesi pomocou HPLC po 2 hodinách a 25 minútach dokazuje premenu na viac než 99,5 %. Približný pomer diastereomérov jódhydrínu vzorca (16) k jeho epiméru a bis-epiméru v surovej zmesi je približne 94 : 2 : 4. Miešanie sa preruší a vrstvy sa oddelia. K organickej fáze sa pridá 80 g, 0,635 mol siričitanu sodného v 400 ml vody v priebehu 10 až 15 minút. Po pridaní stúpne teplota zmesi z 26 na 29 °C. Zmes sa mieša ešte 40 minút pri teplote 25 °C, po premytí siričitanom je roztok v podstate odfarbený. Vrstvy sa oddelia, hodnota KF organickej fázy v tomto stupni je 25 g/l, objem organickej fázy je 1,97 litrov. Kvantitatívna analýza zmesi pomocou HPLC za rovnakých podmienok ako vyššie dokazuje celkový výťažok jódhydrínu vzorca (11) 86 % s opravou na súčasne vymývané diastereoméry.

Príklad 26




| | | | |
|---|---|---|---|
| NaOMe 0,796 mol (25 % hmotn. v MeOH) | (54,02) | d = 0,945 | 172 g |
| 3 % vodný $Na_2SO_4$ | | | 1,5 l |
| n-propanol | | | |

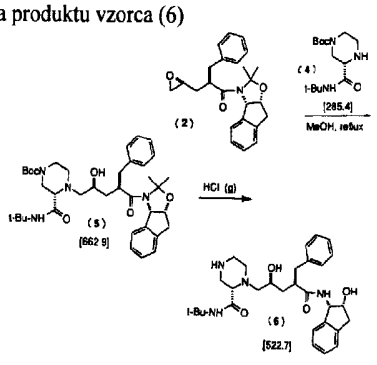
Roztok jódhydrínu vzorca (16) sa rozpustí vo vákuu pri tlaku 3,5 kPa na vysušenie zmesi. Získa sa celkom 700 ml destilátu, pričom teplota zmesi sa udržuje na 22 až 28 °C. Destilát sa nahradí 500 ml IPAC s KF = 275 mg/l.

Roztok sa ochladí na 26 °C a v priebehu 10 minút sa pridá 168,1 g 25 % roztoku metoxidu sodíka v metanole. Po pridaní metoxidu sodíka klesne teplota na 24 °C. Zmes stmavne a na krátky čas sa vytvorí gumovitá tuhá látka, ktorá sa opäť rozpustí. Zmes sa nechá 1 hodinu stáť pri teplote 25 °C. Reakčná zmes sa analyzuje pomocou HPLC za tých is-

tých podmienok, ako je uvedené, približné časy retencie sú pre epoxid vzorca (2) približne 6,5 minút, pre epoxid vzorca (2) vo forme bis-epiméru je tento čas 7,1 minút a pre jódhydrín vzorca (16) približne 8,1 minút. Analýza pomocou HPLC dokazuje 99 % premenu jódhydrínu na epoxid. Po ďalších 40 minútach sa pridá ešte 4,1 g roztoku metoxidu sodíka v metanole. Po 20 minútach dokazuje HPLC 99,5 % premenu. Reakcia sa zastaví pridaním 366 ml vody pri teplote 25 °C, potom sa 10 minút mieša, potom sa vrstvy oddelia. Neskoršie bolo dokázané, že v prípade dlhšieho státia reakčnej zmesi alebo jej usadzovania dochádza za týchto podmienok v značnej miere k spätnej reakcii na jódhydrín. Tento problém vzniká zvlášť pri premývaní vodou. Aby bolo možné tento problém odstrániť, bola reakcia uskutočňovaná pri teplote 15 °C. Po dosiahnutí viac než 99 % premeny (zvyčajne 1 hodinu po pridaní metoxidu sodíka) sa zmes zriedi izopropylacetátom v objeme 40 %, vztiahnuté na objem reakčnej zmesi a zo začiatku sa reakčná zmes premyje vyšším množstvom 732 ml vody pri teplote 20 °C. Použitie nižších teplôt a koncentrovanejších zmesí môže viesť k predčasnému zrážaniu epoxidu vzorca (2) v priebehu premývania. Je preto potrebné použiť krátke časy miešania 10 až 30 minút. Týmto spôsobom je možné obmedziť spätnú reakciu na menej než 1 %. Surové zmesi obsahujúce epoxid vzorca (2) a jódhydrín vzorca (16) v pomere 97 : 3 boli podrobené izolácii, čím bol získaný epoxid s obsahom 0,6 % jódhydrínu. Produkt bol s týmto obsahom jódhydrínu použitý bez komplikácií. Organická fáza sa premyje 2 x 750 ml 3 % vodného roztoku síranu sodného. Po premytí je objem organickej fázy 1,98 litrov. Premývacia voda mala pH 10,7, 9,4 a 8,6 v jednotlivých premývacích stupňoch. Pomocou HPLC bolo možné dokázať 86 % celkový výťažok epoxidu 2 s opravou na 4 % bis-epiméru, ktorý bol vymývaný súčasne. Roztok epoxidu vzorca (2) sa potom odparí za zníženého tlaku 3,5 kPa na objem 600 ml pri udržovaní teploty v rozmedzí 15 až 22 °C. Rozpúšťadlo sa nahradí n-propanolom tak, že sa pridáva 750 ml n-propanolu a súčasne sa zmes odparí až na objem 500 ml pri teplote nižšej než 30 °C. Pri teplote vyššej než 35 °C v priebehu výmeny rozpúšťadla môže dôjsť k vzniku n-propyléteru ako vedľajšieho produktu, ktorý vzniká z epoxidu vzorca (2). Analýza zloženia rozpúšťadla pomocou $^1$H-NMR dokázala zvyšok IPAC nižší než 1 % molárne. Suspenzia sa potom ochladí v priebehu 1 hodiny až na -10 °C a potom sa nechá ešte 45 minút stáť. Tuhý podiel sa odfiltruje a premyje sa 125 ml chladného n-propanolu. Produkt sa suší vo vákuu pri teplote 25 °C, čím sa získa 188,5 g epoxidu vzorca (2), plocha pod krivkou je 98,9 %, čistota produktu je 97,6 %, obsah epiméru je 0,8 % hmotnostných, celkový výťažok je 79,3 %, vztiahnuté na zlúčeninu vzorca (14). Pomocou HPLC je možné dokázať, že v izolovanom tuhom podiele už nie je prítomný bis-epimér vzorca (2).

Príklad 27

Príprava produktu vzorca (6)



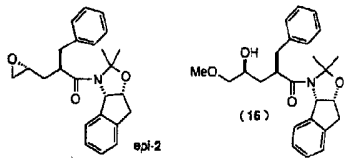

2(S)-terc.butylkarboxamid-4-N-Boc-piperazín 4, 98,9 % hmotn.

| | | |
|---|---|---|
| 99,6 % ee | 159 g | 557 mmol |
| epoxid 2, 97,6 % hmotn., | | |
| 1,0 % epi-2 | 200 g | 530 mmol |
| metanol | 1,06 l | |
| plynný HCl | 194 g | 5,32 mmol |
| 23 % NaOH | 740 ml | |
| izopropylacetát | 4,0 l | |
| voda | 700 ml | |

159 g, 557 mmol tuhého 2(S)-terc.butylkarboxamid-4--terc.butoxykarbonyl piperazínu vzorca (4) a 200 g, 530 mmol epoxidu vzorca (2) sa vloží do nádoby s objemom 2 litre s tromi hrdlami, vybavenej mechanickým miešadlom, spätným chladičom, zahrievacou manžetou, termočlánkom, vybaveným teflónovým povlakom a prívodom na dusík. Pridá sa 756 ml metanolu a výsledná suspenzia sa varí pod spätným chladičom. Po 40 minútach sa získa homogénny roztok. Vnútorná teplota zmesi v priebehu varu pod spätným chladičom je 64 až 65 °C. Priebeh reakcie sa sleduje pomocou HPLC s použitím zmesi acetonitrilu a 10 mM zmesi dihydrogenfosforečnanu a hydrogenfosforečnanu draselného v pomere 60 : 40, ďalej sú uvedené časy retencie.

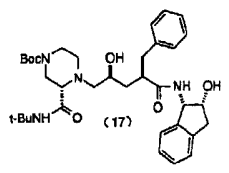
| čas retencie (min.) | zlúčenina |
|---|---|
| 4,8 | piperazín 4 |
| 6,6 | metyléter 16 |
| 8,2 | epoxid epi-2 |
| 8,9 | epoxid 2 |
| 15,2 | zlúčenina vzorca (5) |

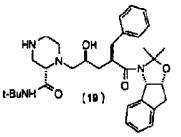
Zmes sa varí pod spätným chladičom tak dlho, až sa dosiahne obsah epoxidu 2 v rozmedzí 1,2 až 1,5 % plochy pod krivkou pri analýze pomocou HPLC. Obsah zlúčeniny vzorca (5) je v tomto čase približne 94 až 95 % plochy. Metyléter vzorca (16) tvorí 1,0 až 1,5 % plochy. V typických prípadoch trvá reakcia 24 až 26 hodín za varu pod spätným chladičom.



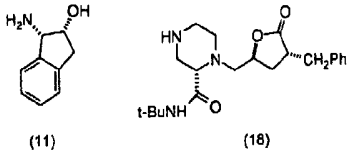

Zmes sa ochladí na 5 °C a pod dusíkom sa nechá metanolovým roztokom priamo prebublávať bezvodý plynný chlorovodík v množstve 194 g, 5,32 mol približne 10 ekvivalentov, pričom teplota zmesi sa udržuje 2 až 3 hodiny v rozmedzí 5 až 8 °C. Po skončenom pridávaní sa zmes nechá stáť 1 až 3 hodiny pri tej istej teplote. Je možné pozorovať tvorbu plynu, ktorým je oxid uhličitý a izobutylén. Priebeh reakcie je možné sledovať pomocou HPLC za uvedených podmienok. Ďalej sú uvedené približné časy retencie.

| čas retencie (min.) | zlúčenina |
|---|---|
| 6,0 | Boc-medziprodukt 17 |
| 7,0 | cis-aminoindanol 11 |
| 11,9 | zlúčenina vzorca (6) |
| 15,1 | zlúčenina vzorca (5) |
| 16,5 | laktón 18 |
| 25,0 | medziprodukt acetonid 19 |





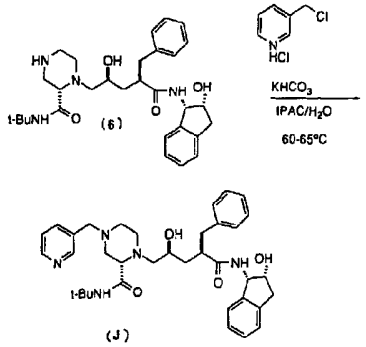
Zmes sa nechá stáť pri teplote 5 až 8 °C tak dlho, až Boc-medziprodukt 17 tvorí menej než 0,5 % plochy pri analýze HPLC. V tomto čase tvorí zlúčenina vzorca (6) približne 92 až 93 % plochy, zlúčenina 11 menej než 1,0 % plochy a zlúčenina 18 0,6 % plochy pri analýze HPLC. Odštiepenie ochrannej skupiny je skončené po 4 hodinách pri teplote 5 °C. Rýchle ochladenie a spracovanie reakčnej zmesi po skončení reakcie obmedzuje rozklad zlúčeniny 6 na zlúčeninu 11 a 18 pôsobením hydrolýzy.



Zmes sa ochladí na -10 až 15 °C a potom sa zmes pomaly pridáva do nádoby s objemom 5 litrov, vybavenej mechanickým miešadlom a obsahujúcej studenú, miešanú zmes 700 ml deionizovanej vody a 300 ml metanolu s teplotou 0 až 2 °C. Zmes sa udržuje na pH 8,5 až 9,0 pridaním vodného roztoku hydroxidu sodného s koncentráciou 23 % hmotn. za vývoja exotermickej reakcie, pri ktorej sa teplota udržuje v rozmedzí 10 až 20 °C. Konečné pH zmesi je 9,0 až 9,5.

Zmes sa extrahuje 3,0 litrami izopropylacetátu. Potom sa zmes premiešava a vrstvy sa oddelia. Vodná fáza sa spätne extrahuje 1,0 litrom izopropylacetátu. Podľa výsledku HPLC je výťažok produktu 6 v izopropylacetáte v tomto okamihu 94 %. Spojené organické fázy s objemom približne 5,0 litrov sa odparia za zníženého tlaku približne 3,2 kPa na objem približne 1,12 litrov pri teplote 30 až 40 °C. Teplota v priebehu výmeny rozpúšťadiel môže vystúpiť na 40 °C bez toho, aby došlo k zníženiu výťažku alebo rozkladu produktu. Získaný roztok surového produktu vzorca (6) je potom možné priamo použiť v nasledujúcom stupni na výrobu zlúčeniny J.

Príklad 28
Príprava monohydrátu



| | | |
|---|---|---|
| Zlúčenina 6 | 261 g | 499 mmol |
| hydrogenuhličitan draselný | 152 g | 1,52 mol |
| voda | 6,1 l | |
| pikolylchlorid | 93,3 g | 569 mmol |
| izopropylacetát | 3,17 l. | |

Izopropylacetátový roztok zlúčeniny vzorca (6) (4,96 litrov roztoku s obsahom 52,5 g/l tejto látky) sa odparí za zníženého tlaku až na objem 1,18 litrov, ktorý obsahuje 260 g, 499 mmol uvedenej látky. Teplota zmesi sa udržuje v rozmedzí 35 až 44 °C a súčasne sa znížený tlak udržuje na hodnote 3,2 kPa. Obsah metanolu bol nižší než 1,0 % objemové. Výsledná suspenzia sa spracuje tak, že sa pridá roztok 152 g, 1,59 mol, približne 3,0 ekvivalentu hydrogenuhličitanu draselného v 630 ml vody a zmes sa zahreje na teplotu 60 °C. Potom sa v priebehu 4 hodín pridá roztok 93,8 g, 572 mmol, 1,14 ekvivalentu pikolychloridu v 94 ml vody. Výsledná zmes sa naočkuje monohydrátom zlúčeniny J po pridaní 75 % pikolylchloridu. Teplota zmesi je 60 až 65 °C.

Po skončenom pridávaní sa vzniknutá suspenzia nechá stáť 20 hodín pri teplote v rozmedzí 60 až 65 °C. Reakcia sa považuje za ukončenú, hneď ako klesne obsah zlúčeniny vzorca (6) pod 1,0 % plochy pod krivkou pri analýze HPLC. Obsah pikolychloridu je v rozmedzí 0,5 až 0,8 % plochy.

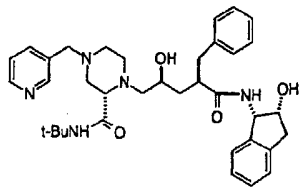
Potom sa zmes zriedi pridaním 2,5 litrov izopropylacetátu a 1,34 litrov vody a zahreje sa na teplotu 78 °C. Vrstvy sa od seba oddelia a organická fáza sa premyje 3 x 1,34 litrami vody s teplotou 78 °C. Premytie horúcou vodou odstráni stopy bis-alkylovej zlúčeniny J, ktorej koncentrácia sa zníži na menej než 0,1 % plochy pod krivkou.

Organická fáza sa potom pomaly ochladí na teplotu 75 °C a naočkuje sa 8,0 g monohydrátu zlúčeniny J, potom sa zmes v priebehu 2 hodín ochladí až na teplotu 4 °C. Potom sa výsledný produkt oddelí filtráciou a vlhký filtračný koláč sa premyje 2 x 335 ml chladného izopropylacetátu. Potom sa vlhký filtračný koláč suší vo vákuu pri teplote 22 °C za zníženého tlaku 3,5 kPa, čím sa získa 273 g monohydrátu zlúčeniny J, výťažok je 79 %, vztiahnuté na epoxid.

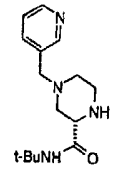
Predmet vynálezu bol ilustrovaný na rade výhodných uskutočnení, je však zrejmé, že by bolo možné uskutočniť ešte celý rad bežných variácií, úprav alebo modifikácií, ktoré by taktiež patrili do rozsahu vynálezu tak, ako je vyjadrený patentovými nárokmi.

## PATENTOVÉ NÁROKY

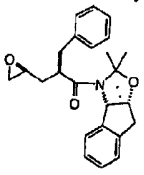
1. Spôsob výroby inhibítora HIV proteázy, zlúčeniny vzorca J



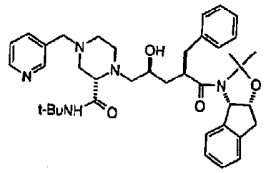
**vyznačujúci sa tým,** že sa
a) aspoň jednu hodinu zahrieva zmes jedného ekvivalentu (S)-4-(3-pikolyl)-2-terc.butylkarboxamidpiperazínu vzorca (1)



s jedným ekvivalentom zlúčeniny vzorca (2)



pri teplote v rozmedzí 25 až 150 °C, pričom zmes prípadne obsahuje rozpúšťadlo,
b) zo zlúčeniny vzorca (3) sa odštiepi ochranná skupina pôsobením kyseliny,




(3)

c) zmes sa neutralizuje za vzniku požadovanej zlúčeniny J.

2. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že sa reakcia uskutočňuje pri teplote 50 až 120 °C.

3. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že sa reakcia uskutočňuje pri teplote 65 až 85 °C.

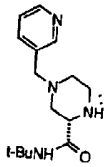
4. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že sa ako rozpúšťadlo použije ester, alkohol, uhľovodík, éter alebo formamid alebo zmes týchto látok.

5. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že sa ako rozpúšťadlo použije alkohol.

6. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že sa ako rozpúšťadlo použije metanol alebo izopropanol.

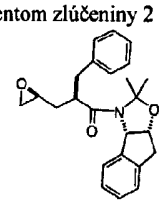
7. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že sa v stupni b) ochranná skupina odštiepi pôsobením plynného chlorovodíka.

8. Spôsob výroby zlúčeniny vzorca J podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že sa
a) aspoň jednu hodinu zahrieva zmes jedného ekvivalentu (S)-4-(3-pikolyl)-2-terc.butylkarboxamidpiperazínu vzorca (1)



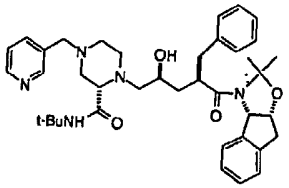

(1)

s jedným ekvivalentom zlúčeniny 2




(2)

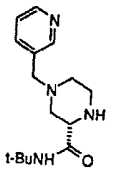
pri teplote v rozmedzí 65 až 85 °C, pričom zmes prípadne obsahuje ako rozpúšťadlo metanol alebo izopropanol alebo zmes týchto látok,
b) zo zlúčeniny vzorca (3) sa odštiepi ochranná skupina pôsobením plynného chlorovodíka,




(3)

zmes sa neutralizuje NaOH za vzniku požadovaného produktu, zlúčeniny J,
pričom po kroku a) sa zmes ochladí na teplotu 0 °C.

9. Medziprodukt vzorca (1), ktorým je (S)-4-(3-pikolyl)-2-terc.butylkarboxamid piperazín




(1)

na výrobu zlúčeniny vzorca J.

**Koniec dokumentu**