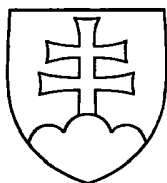


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1712-2000

- (22) Dátum podania prihlášky: 10.05.1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 198 21 418.9
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 13.05.1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: DE
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 09.04.2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/DE99/01417
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO 99/58500

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C 07D 207/12
C 07D 209/52
C 07D 291/04
C 07C 381/10
C 07F 7/10

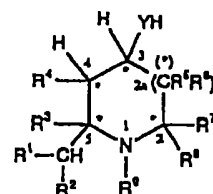
(71) Prihlasovateľ: Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hannover, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Reggelin Michael, Hadamar, DE;
Heinrich Timo, Rodenbach, DE;
Junker Bernd, Bad Soden, DE;
Antel Jochen, Bad Münder, DE;
Preuschoff Ulf, Uelzen, DE;

(74) Zástupca: Patentservis Bratislava, a. s., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Spôsob stereochemicky riadenej výroby izomericky čistých vysoko substituovaných azacyklických zlúčenín**

(57) Anotácia:
Je opísaný spôsob stereochemicky riadenej výroby azacyklických zlúčenín všeobecného vzorca (1), kde dané substituenty majú význam uvedený v opise, ako i meziprodukty tohto spôsobu. Ďalej sú opísané substituované azacyklické zlúčeniny ako čisté enantioméry, ktoré majú užitočné vlastnosti pre široké aplikačné oblasti.



(1)

Spôsob stereochemicky riadenej výroby izomericky čistých vysoko substituovaných azacyklických zlúčenín

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nového spôsobu stereochemicky riadenej výroby nových a známych vysoko substituovaných azacyklických zlúčenín, ako i nových medziproduktov podľa tohto spôsobu. Ďalej sa vynález týka nových vysoko substituovaných azacyklických zlúčenín, ktoré môžu byť izomericky čisto usporiadané (vybudované) a ktoré majú užitočné vlastnosti pre široké aplikačné oblasti.

Doterajší stav techniky

Vysoko substituované stereoizoméry azacyklických zlúčenín, najmä vysoko substituované deriváty pyrolidínu alebo piperidínu, predstavujú pre široké aplikácie užitočné východiskové látky a nachádzajú napr. použitie ako zložky chirálnych katalyzátorov v asymetrickej syntéze (viď napr. Kobayashi et al., Chemistry Letters (= Chem. Lett.) (1991) 1341-1344), ako zložky biologicky aktívnych alkaloidov (viď napr. Williams et al., Journal of Organic Chemistry (= JOC) 57 (1992) 6527-6532 a v ňom citované odkazy; Jäger et al., Angewandte Chemie 102 (1990) 1180-1182), rovnako ako zložky farmakologicky zaujímavých zlúčenín (viď napr. Laschat et al., Synthesis 4 (1997) 475-479). Ďalej vykazujú napr. podľa spôsobu tohto vynálezu vyrobiteľné alebo štruktúrne úzko príbuzné dekahydrochinolín a pyrolidín zaujímavé fyziologické účinky (viď napr. Kuzmitskij et al., Vestsi Akad. Nauk BSSR, sar. chim. nauk 3 (1979) 82-85/Chemical Abstracts č. 91: 117158c; Lash et al., Journal of Heterocyclic Chemistry 28 (1991) 1671-1676). Diskutuje sa tam tiež o používaní niektorých vyššie uvedených pyrolidínov na výrobu porfyrínových kruhových systémov. Z uvedených literárnych odkazov sú sčasti rovnako známe spôsoby výroby takýchto azacyklických zlúčenín. Určité enantioméry týchto zlúčenín môžu byť bežne získané podľa tam uvedených spôsobov pomocou zvyčajného delenia racemátov. Sú ale taktiež uvedené výrobné spôsoby, ktoré nie sú podľa vynálezu, ale podľa ktorých môžu byť izomericky čisto vyrobené vybrané jednotlivé zlúčeniny

substituovaných azacyklov. Všeobecný spôsob stereoriadenej syntézy izomericky čistých vysoko substituovaných azacyklov nie je z vyššie uvedených literárnych odkazov známy.

Ďalej je už známa stereoriadená syntéza niektorých tetrahydrofuranových derivátov reakciou 2-alkenylsulfoximidov s 2-tert-butyldimetylsilyloxypropanalom (= TBS-laktaldehyd a nasledujúce, fluoridmi indukovanou cyklizáciou (viď Reggelin et al., JACS 118 (1996) 4765-4777; Reggelin et al., Liebigs Annalen der Chemie/RECUEIL (1997) 1881-1886). Vysoko substituované azacyklické zlúčeniny však podľa popísaného spôsobu nemôžu byť vyrobené.

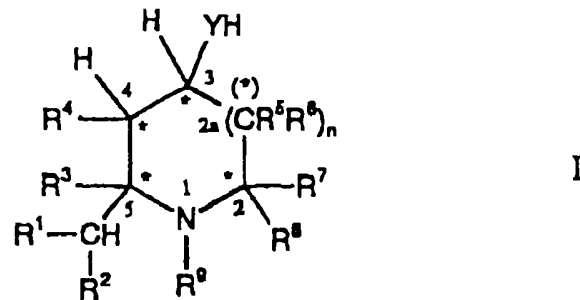
Zo zverejnení na internete pod adresou „www.iucr.ac.uk“ M. Boltem, Acta Crystallographica Section C, elektronicky publikovaným článkom QA0017 [(IUCr) Acta C Paper QA 0017] je už známa zlúčenina (2S,3S,4S,5S)-(N-tert-butyloxykarbonyl)-2-benzyl-4,5-dimetyl-3-hydroxypyrolidín. Výroba tejto zlúčeniny nie je v uvedenom zverejnení popísaná.

Podstata vynálezu

Úlohou tohto vynálezu bolo dať k dispozícii spôsob stereochemicky riadenej výroby nových a známych vysoko substituovaných azacyklických zlúčenín, čím by sa mohol široko meniť druh a počet substituentov v týchto zlúčeninách a tieto zlúčeniny by sa mohli budovať(usporiadať) izomericky čisto. Ďalej bolo úlohou vynálezu dať k dispozícii nové, najmä izomericky čisté vysoko substituované azacyklické zlúčeniny pre široké aplikačné oblasti.

Teraz bolo prekvapivo zistené, že vysoko substituované azacyklické zlúčeniny, kde je možné druh a počet substituentov široko meniť, môžu byť v dobrom výťažku, najmä izomericky čisto pripravené, ak spôsobom podľa vynálezu 2-alkenylsulfoximidové zlúčeniny, v ktorých sú vodíkové atómy substituované kovom, reagujú s N-chránenými α - alebo β -aminoaldehydmi, ktoré v α - a/alebo v β -polohe môžu mať substitučné skupiny opísané v opise.

Predmetom vynálezu je tak spôsob stereochemicky riadenej výroby zlúčenín všeobecného vzorca I,



kde

n znamená 0 alebo 1,

R¹ znamená vodík, C₁-C₆-alkyl alebo prípadne vo fenylovom kruhu jednou alebo viacnásobne nižšiou alkyl- či haloalkylskupinou, nižší alkoxy- alebo haloalkoxyskupinou substituovaný feny-C₁-C₆ a

R² znamená vodík, alebo

R¹ a R² spoločne znamenajú dvojnásobne viazanú metylénskupinu, ktorá môže byť substituovaná C₁-C₅-alkylskupinou alebo prípadne vo fenylovom kruhu jednou alebo viacnásobne nižšiou alkyl-, haloalkyl-, alkoxy- alebo haloalkoxyskupinou substituovanou feny-C₁-C₅-alkylskupinou,

R³ znamená vodík a

R⁴ znamená vodík, nižšiu alkylskupinu alebo prípadne vo fenylovom kruhu jednou alebo viacnásobne nižšiou alkyl-, haloalkyl-, nižšiou alkoxy- alebo nižšiou haloalkoxyskupinou substituovanú fenyalkylskupinou (s nižším alkylom), alebo

R³ a R⁴ tiež spoločne znamenajú C₂-alkylénový reťazec alebo prípadne C₃-C₆-alkylénový reťazec obsahujúci 1 až 3 dvojité väzby, ktorý môže byť premostený jeden alebo dvakrát C₁-C₂-alkylén substituovaný jeden alebo dvakrát nižšiou alkylskupinou,

R⁵ znamená vodík, nižšiu alkyl-, hydroxy-, nižšiu alkoxyskupinu alebo vždy vo fenylovom kruhu fenyalkyl- alebo fenyalkoxyskupinu (s nižšiou alkyl- alebo alkoxyskupinou) substituované jednou alebo viacnásobne nižšiou alkyl-, nižšiou haloalkyl-, nižšiou alkoxy- alebo nižšiou haloalkoxyskupinou a

R⁶ znamená vodík a

R⁷ znamená vodík a

R^8 znamená vodík, kyano-, alebo esterifikovanú karboxy- alebo esterifikovanú karboxy-, alebo na dusíku jedenkrát alebo dvojnásobne substituovanú karbonylamínoskupinu, prípadne jeden alebo viacnásobne nenasýtený mono- alebo bicyklický kruhový systém s 3 až 10 v kruhu sa nachádzajúcimi uhlíkovými atómami, kde tieto uhlíkové atómy môžu byť nahradené jeden alebo viacnásobne dusíkom, kyslíkom a/alebo sírou, a kde kruhový systém môže byť substituovaný jedenkrát alebo viackrát nižšou alkyl-, haloalkyl-, alkoxy-, hydroxyskupinou a halogénom alebo nižším alkylénovým reťazcom, ktorý je viazaný na dva susedné uhlíkové atómy kruhového systému viazané kyslíkovými atómami, alebo

kde rovnako môže byť C_1 - C_{12} -alkylskupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom, obsahujúcim jednu alebo viac dvojitých väzieb, ktorá môže byť substituovaná jeden alebo viackrát halogénom, hydroxy-, nižšou alkoxykupinou, alebo esterifikovanou karboxy-, kyano-, merkpto-, nižšou alkyltio-, amino-, nižšou alkylamino-, alebo na dusíku jedenkrát alebo dvakrát substituovanou karbonylamínoskupinou, alebo prípadne jeden alebo viackrát nenasýteným mono- alebo bicyklickým kruhovým systémom s 3 až 10 uhlíkovými atómami v kruhu, ktorého uhlíkové atómy v kruhu môžu byť nahradené jeden alebo viackrát dusíkom, kyslíkom a/alebo sírou, a kde kruhový systém môže byť substituovaný jeden alebo viackrát nižšou alkyl-, nižšou haloalkyl-, nižšou alkoxy- či hydroxyskupinou, halogénom alebo nižším alkylénovým reťazcom, ktorý je viazaný na dva susedné uhlíkové atómy kruhového systému, alebo

R^1 a R^8 taktiež spoločne s uhlíkovými atómami, na ktoré sú viazané, môžu tvoriť prípadne 1 až 3 dvojité väzby obsahujúce mono alebo bicyklický kruhový systém s 5 až 10 uhlíkovými atómami v kruhu, kde uhlíkové atómy, ktoré nenesú substituenty R^5 alebo R^8 , môžu byť nahradené sírou, kyslíkom a/alebo dusíkom, a ktorý prípadne môže byť substituovaný jeden alebo viacnásobne nižšou alkyl-, nižšou haloalkyl-, nižšou alkoxy- či nižšou haloalkylskupinou, hydroxyskupinou, halogénom alebo nižším alkylénovým reťazcom, ktorý je viazaný na dva susedné uhlíkové atómy kruhového systému viazané atómami kyslíka, alebo

R^6 a R^7 môžu tiež spoločne tvoriť príslušnú väzbu a

R^5 a R^8 môžu spoločne s uhlíkovými atómami, na ktoré sú viazané, tvoriť aromatický C_6 -kruhový systém, ktorý môže byť anelerný s 2 až 4 ďalšími uhlíkovými atómami na(s) celkom 8 až 10 kruhových uhlíkových atómov obsahujúcich

bicyklický kruhový systém majúci celkom 3 až 5 dvojitéch väzieb, pričom uhlíkové atómy, ktoré nenesú substituenty R^5 a R^8 , tohto C_6 - až C_{10} kruhového systému môžu byť nahradené jedenkrát alebo viacnásobne sírou, kyslíkom a/alebo dusíkom a kde tento C_6 - až C_{10} -kruhový systém môže byť jeden alebo viackrát substituovaný nižšou alkyl-, nižšou haloalkyl-, nižšou alkoxy-, nižšou haloalkoxy- či hydroxyskupinou alebo nižším alkylénovým reťazcom, ktorý je viazaný na dva susedné uhlíkové atómy kruhového systému viazané atómami kyslíka,

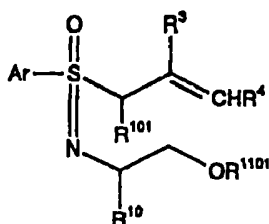
R^9 znamená vodík, nižšiu alkylskupinu, alebo vo fenylovom kruhu jedenkrát alebo viackrát nižšou alkyl-, nižšou haloalkyl-, nižšou alkoxy- alebo nižšou haloalkoxyskupinou substituovanú fenyalkylskupinu (s nižším alkylom) alebo blokujúcu či cloniacu aminoskupinu, alebo

R^8 a R^9 môžu aj spoločne tvoriť C_3 - C_4 -alkylénový reťazec a

Y znamená kyslík alebo NH,

a ich adičné soli s kyselinami, pričom prípadne prítomné reaktívne skupiny v zlúčeninách vzorca I môžu byť blokované vhodnými ochrannými (cloniacimi) skupinami, vyznačujúci sa tým, že

a) zlúčenina všeobecného vzorca II,



II

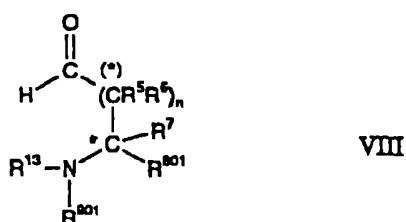
kde R^3 a R^4 majú vyššie uvedený význam, R^{101} má význam ako v predchádzajúcom príklade pre R^1 s výnimkou prípadne substituovanej metylénovej skupiny, Ar znamená prípadne jeden alebo viackrát nižšou alkylskupinou substituovanú fenylovú skupinu, R^{10} znamená nižšiu alkylskupinu alebo prípadne vo fenylovom kruhu nižšou alkylskupinou alebo vhodnou ochrannou skupinou chránený hydroxyskupinou substituovaný fenyl alebo prípadne vo fenylovom kruhu jednoducho alebo nižšou alkylskupinou substituovaný fenyalkyl (s nižšou alkylskupinou) a R^{101} znamená

ochrannú silylskupinu, za sebou (po sebe) so zásadou (bázou) vhodnou na jej deprotonáciu organokovovým činidlom všeobecného vzorca VII,



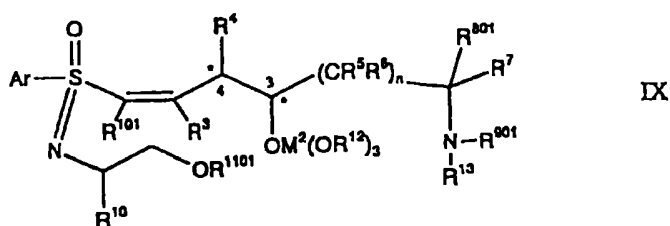
VII

kde X znamená halogén, M^2 štvormocný prechodový kov a R^{12} znamená nižší alkyl fenyl- alebo fenylalkylskupinu (s nižším alkylom), a stereoizoméru zlúčeniny všeobecného vzorca VIII



VIII

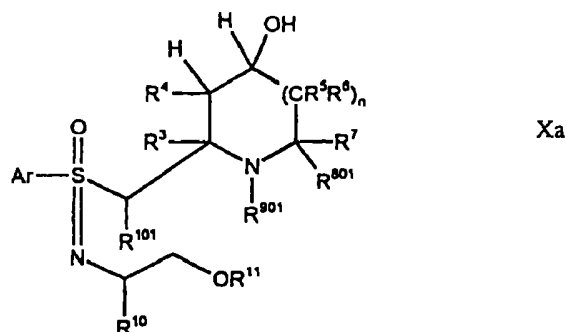
kde R^5 , R^6 , R^7 a n majú vyššie uvedené významy, R^{801} má význam R^6 , pričom náhodné (prípadne) reaktívne skupiny sú v nutnom prípade blokované alkalicky stabilnými ochrannými skupinami, R^{901} znamená vodík alebo spoločne s R^{801} C_3 - C_4 -alkylénový reťazec a R^{13} znamená ochrannú aminoskupinu, ktorá pri svojom odštiepení zanecháva dusíkatý nukleofil, zreagovaný na stereoizomér zlúčeniny všeobecného vzorca IX



IX

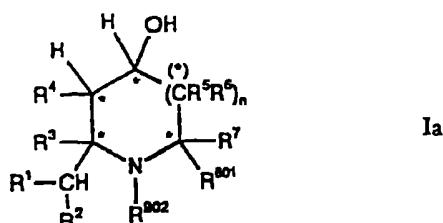
kde R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{901} , R^{10} , R^{1101} , R^{12} , R^{13} , n , Ar a M^2 majú vyššie uvedené významy,

b) získaná zlúčenina vzorca IX sa reakciou s činidlom vhodným na odstránenie skupiny R^{13} prevedie na zlúčeninu všeobecného vzorca Xa,



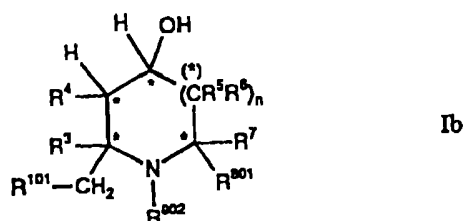
kde R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{901} , R^{10} , n a Ar majú vyššie uvedené významy a R^{11} je vodík alebo ochranná silylskupina a pokiaľ R^{901} znamená vodík, ktorý blokuje dusíkový atóm v cyklickej základnej kostre, vzniknú zlúčeniny vzorca Xa s alkalicky stabilnou ochrannou skupinou a odštiepi sa prípadne ešte prítomná ochranná silylskupina R^{11} , a

c) na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca Ia



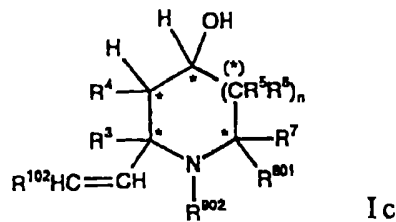
kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} a n majú vyššie uvedené významy a R^{902} je alkalicky stabilná ochranná skupina alebo spoločne s R^{801} znamenajú C_3 - C_4 -alkylénový reťazec,

ca) získaná zlúčenina vzorca Xa alebo odštiepením ochrannej silylskupiny R^{11} vzniknutá zlúčenina reaguje s činidlom vhodným na redukčné štiepenie sulfonimidoyl-alkylovej väzby, aby bola získaná zlúčenina všeobecného vzorca Ib,



kde R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{902} a n majú vyššie uvedené významy, alebo

cb) v získanej zlúčenine vzorca Xa, kde R^{101} nie je vodíkom, sulfonimidoyl-alkylová väzba sa štiepi po elektrofilnej aktivácii sulfonimidoylovej jednotky za podmienok alkalicky indukovanej eliminácie, aby bola získaná zlúčenina všeobecného vzorca Ic,



kde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{901} a n majú vyššie uvedené významy a R^{102} znamená C_1 - C_5 -alkylskupinu alebo prípadne vo fenylovom kruhu jedenkrát alebo viacnásobne nižšou alkyl-, nižšou haloalkyl-, nižšou alkoxy- alebo nižšou haloalkoxyskupinou substituovanú fenylylalkylskupinu (s nižším alkylom), ktorého nižší reťazec môže obsahovať 1 až 5 uhlíkových atómov,

a získaná zlúčenina vzorca Ia sa v žiadúcom prípade mení jeden alebo viackrát reakciou, vždy za inverzie konfigurácie uhlíkového atómu v kruhu v polohe 3 zlúčenín vzorca Ia, s nukleofilným činidlom vhodným na opakovateľné vytvorenie OH-skupiny alebo na vytvorenie NH_2 -skupiny v polohe 3, a/alebo v žiadúcom prípade opäť odštiepi prípadne ochranné (blokujúce) skupiny v zlúčeninách Ia a ak je to potrebné, prípadne uvoľnená NH-skupina v polohe 1 cyklickej základnej kostry reaguje s látkou schopnou vytvoriť amidy alebo blokuje s ochrannou aminoskupinou, aby boli získané zlúčeniny vzorca I, a voľné zlúčeniny vzorca v žiadúcom prípade mení na kyslé adičné soli alebo kyslé adičné soli zlúčenín vzorca premení na voľné zlúčeniny.

Pokiaľ v zlúčeninách vzorca I alebo v iných zlúčeninách, popísaných v rámci tohto vynálezu, prípadné substituenty znamenajú alebo obsahujú nižší alkyl, môže byť tento alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený a zvyčajne obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy.

Pokiaľ v definíciách substituentov v zlúčeninách vzorca I alebo vzorce X môžu byť zložky(súčasti) substituentov, napr. k fenylovým kruhom viazané zvyšky,

obsiahnuté jeden alebo viackrát, môžu byť tieto zložky obsiahnuté zvyčajne jeden až trikrát. Pokiaľ v zlúčeninách tohto vynálezu môže byť jeden alebo viac uhlíkových atómov nahradených heteroatómami, ako sú kyslík, síra alebo dusík, môžu byť zvyčajne nahradené heteroatómami jeden až tri uhlíkové atómy. Prednostne môže byť nahradený jedným heteroatómom jeden uhlíkový atóm. Pokiaľ môžu príslušné substituenty obsahovať jednu alebo viac dvojitých väzieb, môžu cyklické substituenty podľa veľkosti kruhu zvyčajne obsahovať 1-4 dvojité väzby a môžu tvoriť prednostne aromatické systémy. Alifatické substituenty môžu podľa dĺžky reťazca obsahovať napr. 1 až 3 dvojité väzby.

Prednostne môžu byť vyrábané zlúčeniny vzorca Ia, kde substituenty R^1 a R^2 vždy zastupujú vodíkový atóm. Obzvlášť uprednostnené môžu byť vyrábané zlúčeniny všeobecného vzorca Ib, najmä vtedy, ak substituent R^{101} znamená vodík.

Substituent R^3 môže prednostne nahradzovať vodík alebo môže spoločne s R^4 tvoriť prípadne premostený C_3 - C_6 alkylénový reťazec. Uprednostnené môžu byť izomericky čisto vyrábané také zlúčeniny vzorca I, kde R^4 neznemá vodík, ale napr. nižšiu alkylskupinu. Pokiaľ R^4 má iný význam ako vodík, uskutoční sa cyklizácia (uzavretie kruhu) na zlúčeniny vzorca Xa podľa kroku b) s najmä vysokou selektivitou a zlúčeniny vzorca Ia a I získané zo zlúčenín vzorca Xa môžu byť získané zvlášť malým podielom vedľajších produktov. Pokiaľ R^3 a R^4 spoločne znamenajú prípadne premostený C_3 - C_6 -alkylénový reťazec, môže alkylénový reťazec obsahovať prednostne 3 až 4 uhlíkové atómy. Pokiaľ je alkylénový reťazec premostený, môže mať premostujúci reťazec prednostne jeden uhlíkový atóm, ktorý môže byť prednostne substituovaný dialkylskupinou (s nižším alkylom). Najmä môžu R^3 a R^4 spoločne s uhlíkovými atómami, na ktoré sú viazané, tvoriť 7,7-dimetylbicyklo[3.1.1]heptanový systém.

Pokiaľ substituent R^8 znamená alebo obsahuje esterifikovanú karboxyskupinu, môže byť táto karboxyskupina esterifikovaná bežnými, nie stéricky chránenými, alkoholmi, napr. prípadne jednou alebo niekoľkými dvojitými väzbami obsahujúcimi cykloalifatické alebo priame alebo rozvetvené alifatické C_1 - C_6 -alkoholy, ktoré môžu byť v danom prípade substituované jeden alebo viackrát halogénom alebo nižšou alkoxykupinou, alebo tiež fenyalkylalkoholmi (s nižšími alkylmi) substituovanými prípadne vo fenylovom kruhu jeden alebo niekoľkokrát nižšou alkyl-,

nižšou haloalkyl-, nižšou alkoxy- alebo nižšou haloalkoxyskupinou. Pokiaľ R^8 znamená alebo obsahuje prípadne na dusíku jeden alebo dvakrát substituovanú karbonylaminoskupinu, môže byť v tom obsiahnutá aminoskupina napr. jednoducho substituovaná C_3 - C_8 -cyklo-alkylalkanoyl (s nižšími alkanoylmi)-skupinou alebo priamou či rozvetvenou alifatickou C_1 - C_6 -alkanoylskupinou, ktoré môžu byť prípadne v aktuálnom prípade substituované jeden alebo niekoľkokrát halogénom alebo nižšou alkoxyskupinou, alebo táto aminoskupina môže byť jednoducho substituovaná napríklad vo fenylovom kruhu jedenkrát alebo niekoľkokrát fenyalkanoylskupinou (s nižšími alkanoylmi) substituovanou nižšou alkyl-, nižšou haloalkyl-, nižšou alkoxy- alebo nižšou haloalkoxyskupinou alebo môže byť táto aminoskupina substituovaná napr. jeden alebo dvakrát C_3 - C_8 -cykloalkyl (s nižšími alkylmi)- alebo priamou či rozvetvenou alifatickou C_1 - C_6 -alkylskupinou, ktoré môžu byť rovnako aktuálne substituované halogénom alebo nižšou alkoxyskupinou, event. vo fenylovom kruhu fenyalkylskupinou (s nižšími alkylmi) substituovanou jeden alebo viackrát nižšou alkyl-, nižšou haloalkyl- či nižšou alkoxy- alebo nižšou haloalkoxyskupinou, alebo môže byť táto aminoskupina príkladne chránená vhodnou ochrannou či blokujúcou aminoskupinou. Pokiaľ R^8 znamená alebo obsahuje v nejakom prípade substituovaný mono- alebo bicyklický kruhový systém s 3 alebo 10 kruhovými uhlíkovými atómami, môže potom zastupovať napr. cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenylyl, p-brómfenylyl alebo 3-indolylyl.

Príklady pre zlúčeniny podľa vynálezu vzorca I, Ia, Ib a/alebo Ic, ktoré sa dajú daným spôsobom podľa vynálezu bezproblémovo vyrábať, majú ako substituenty R^8 , resp. R^{801} , vodík, nižší alkyl, fenylyl, nižší alkylfenyl alebo nižší alkoxyalkyl (s nižším alkylom) alebo obsahujú napr. tiež anelertný aromatický šesťčlenný kruh vytvorený z R^8 , alebo R^{801} , R^5 , R^6 a R^7 . Práve tak sa dajú bez problémov vyrobiť zlúčeniny vzorca I, Ia, Ib a/alebo Ic, kde R^{801} spoločne s R^{901} tvoria C_3 - C_4 -alkylénový reťazec.

Vhodné ochranné skupiny, ktoré môžu byť použité v zlúčeninách uvedených v rámci tohto vynálezu, sú príkladne známe z publikácií McOmie, „Protective Groups in Organic Chemistry (Ochranné skupiny v organickej chémii)“, Plenum Press alebo z Green, Wuts, „Protective Groups in Organic Synthesis (Ochranné skupiny v organickej syntéze)“, Wiley Interscience Publication.

Deprotonácia zlúčenín vzorca II vhodnými bázami a reakcia či premena deprotonovaných zlúčenín vzorca II s organokovovými činidlami vzorca VII a potom s aminoaldehydmi vzorca VIII na zlúčeniny vzorca IX v kroku a) daného spôsobu môže byť vykonávaná v daných reakčných podmienkach v inertnom polárnom alebo slabo polárnom aprotónovom rozpúšťadle, napr. v cyklických nižších alkyléteroch alebo éteroch s otvorenými reťazcami, ako sú dietyléter (= éter) alebo tetrahydrofurán (= THF), v nízkomolekulárnych polyetylénglykoléteroch, ako dietyléndimetyléteru (= diglym) alebo v substituovaných benzénach, ako toluénu alebo xylénu. Prednostne môžu byť používané slabo polárne rozpúšťadlá, ako substituované benzény, najmä toluén. Pokiaľ je ako rozpúšťadlo používaný toluén, sú získané zvlášť dobré výtiažky produktov vzorca IX, resp. z nich získaných produktov vzorca Xa. Prednostne môže byť reakcia vykonávaná ako „jednohrncová“ reakcia tak, že sa prednostne izomericky čistý 2-alkenylsulfoximid vzorca II deprotonuje vhodnou zásadou (bázou) v najprv uvedenom vhodnom rozpúšťadle pri nízkej teplote, napr. medzi $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, asi 5 až 30 minút, deprotonovaná forma zlúčeniny vzorca II sa pri trochu zvýšenej teplote, napr. medzi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, prednostne pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, „transmetaluje“ (transsubstitúcia vodíka kovom) organokovovým činidlom vzorca VII a potom opäť pri nízkej teplote, napr. medzi $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, prednostne pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, získaný medziprodukt reaguje s aminoaldehydom (s chráneným alebo blokovaným dusíkovým atómom) vzorca VIII. Ako zásady (bázy) na deprotonáciu zlúčenín vzorca II sa výhodne používajú lítne zlúčeniny s nižšími alkylskupinami, ako n-butyllítium. Zvyčajne môže byť použitá báza (zásada) v malom nadbytku, napr. v molárnom pomere asi 1:1,05 až 1:1,20, závisí od množstva použitej zlúčeniny vzorca II. V organokovových činidlách vzorca VII môže X byť halogénom, výhodne chlóróm. Ako štvormocný prechodný kov M^2 môže byť použitý napr. zirkón, výhodne titan. Ako substituenty R^{12} môžu byť napr. rozvetvené a nerozvetvené nižšie alkylskupiny, prednostne izopropyl. Zvlášť prednostne môže byť ako zlúčenina vzorca VII použitý chlórtris(izopropoxy)titan. Organokovové činidlo sa výhodne používa v malom nadbytku, napr. v molárnom pomere asi 1,1:1 až 1,3:1, závisí to od použitého množstva zlúčeniny vzorca II.

Zlúčeniny vzorca VIII predstavujú chránené chirálne α - a β -aminoaldehydy a môžu byť používané prednostne izomericky čisté. Ako pri ich odštiepení nukleofilný dusíkový atóm v zlúčeninách vzorca VIII vytvárajúci ochranné skupiny R^{13} sa

prednostne hodia bázicky labilné ochranné skupiny. Obzvlášť prednostne môže byť použitá fluorén-9-yl-metyloxykarbonylová ochranná skupina (=FMOC) ako skupina R¹³. Odštiepenie ochrannej skupiny R¹³ a cyklizácia (uzavretie kruhu) môžu výhodne byť uskutočňované v jedinom reakčnom kroku, pokiaľ bude FMOC použitá ako ochranná skupina.

Vo východiskových zlúčeninách vzorca VIII má substituent R⁸⁰¹ význam uvedený pre R⁸, pričom však nanajvýš v substituentoch R⁸ obsiahnuté reaktívne skupiny, napr. hydroxy-, amino-, merkpto- alebo karboxyskupina, ktoré sú blokované známymi bázicky stabilnými ochrannými skupinami, napr. proti nenukleofilným alebo slabo nukleofilným bázam, ako pyridín stabilným ochranným skupinám, aby sa zamedzilo nežiadúcim vedľajším reakciám. Izomericky čisté aminoaldehydy vzorca VIII sú známe alebo môžu byť vyrobené známym spôsobom zo známych zlúčenín. Tak môžu byť napr. aldehydy vzorca VIII získané šetriacim oxidačným postupom z primárnych alkoholov odpovedajúcich daným aldehydom. Ako šetriace oxidačné postupy sa hodia také postupy, ktoré v zlúčeninách vzorca VIII nespôsobujú žiadnu racemizáciu chiralitných centier, napr. oxidácia aktivovaným oxalychloridom (=Swernova oxidácia) alebo taktiež oxidácia pomocou 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benzjodoxolu-3(1H)-onu (= perjodičan; Dess-Martinova oxidácia, vid' napr. J. C. Martin et al JACS 113 (1991) 7277-7287; D. B. Dess, J. C. Martin, Journal of Organic Chemistry 48 (1983) 4155-4156). Pokiaľ oxidácia je uskutočňovaná podľa vyššie uvedeného Dess-Martinovho postupu, môže byť vyrobený aminoaldehyd vzorca VIII spôsobom uvedeným vo vyššie citovanej literatúre alebo analogickým spôsobom. Napr. ako predchodca pre aldehyd vzorca VIII môže byť premenený v úvahu pripadajúci primárny alkohol v dipolárne-aprotickom rozpúšťadle, napr. halogénovanom nižšom alkáne, ako dichlórmetáne, s malým nadbytkom triacetoxyperjodičnanu, napr. v molárnom pomere asi od 1,2:1 do 1,4:1, v závislosti od použitej zlúčeniny vzorca VIII. Reakcia môže byť vykonávaná pri teplotách medzi -20 °C a teplotou miestnosti, prednostne pri 0 °C.

Aldehydom vzorca VIII odpovedajúce primárne alkoholy sú známe alebo môžu byť vyrobené známym postupom zo známych zlúčenín fungujúcich ako predchodca. Napr. primárne alkoholy môžu byť vyrábané známym redukčným postupom, napr. redukciami komplexnými hydridmi alkalických kovov, ako hydridom hlinitolitným, z odpovedajúcich predchádzajúcich zlúčenín s voľnými

aminokarboxylovými kyselinami. Prednostne sú vhodné aminokarboxylové kyseliny (aminokyseliny), ktoré už existujú v izomericky čistej, príkladne enantiomericky čistej forme, ako je 20 známych, prirodzene sa vyskytujúcich proteinogénnych α -aminokyselín. Rovnako tak môžu byť používané komerčne dostupné, napr. od firmy ChiroTech, Cambridge, (katalóg „The ChiroChem™ Collection, rad 1, Fmoc neprírodné aminokyseliny pre lekárske a kombinatorické chemikov“, SCRIP č. 23 1 1/20.2. 1998, str. 15) dostupné neprírodné izomericky čisté α -aminokyseliny. Na výrobu zlúčenín vzorca I, kde $n = 1$, sa môže účelnejšie vychádzať napr. z Nohiry et al., Bulletin of the Chemical Society of Japan 43 (1970) 2230 a ďalej, zo známych izomericky čistých β -aminokyselín. Ďalej môžu byť vyrábané izomericky čisté β -aminokyseliny, ktoré sú vhodné pre tento vynález, rovnako homologizáciou podľa Arndt-Eisterta podľa postupov D. Saebacha et al., Helvetica Chimica Acta (= HCA) 79 (1996) 913-941; 2043 a ďalej, a Synlett (1997) 437 a ďalej. α -chirálné β -aminokyseliny, v ktorých má R^5 iný význam ako vodík, môžu byť získané známym spôsobom, napr. asymetrickou alkyláciou chirálnych oxazolidinónov s chlórmetylamidmi podľa spôsobu D. Saebacha et al., Synlett (1997) 437 alebo tiež podľa iných.

Žiadúce ochranné skupiny R^{13} sú zavádzané známymi spôsobmi do zlúčenín vzorca VIII alebo ich, vyššie uvedených, materských(východiskových) zlúčenín.

V kroku spôsobu a) vznikajú reakciou medzi chirálnym aminoaldehydom vzorca VIII a chirálnym meziproduktom vzniknutým s 2-alkenylsulfoximidom vzorca II deprotonáciou a transsubstitúciou vodíka kovom vo vinylsulfoximidoch vzorca IX dva nové stereogénne uhlíkové atómy. Tieto nové stereogénne uhlíkové atómy sú atómy C-3 a C-4 v zlúčeninách vzorca IX. Substituenty R^4 na C-4 a $OM^2(OR^{12})_3$ na C-3 majú pri vzniku (tvorbe) vinylsulfoximidov vzorca IX spôsobom podľa tohto vynálezu spravidla s vysokou selektivitou minimálne 95% „anti“-orientáciu voči sebe navzájom. Absolútna konfigurácia na novo vznikajúcich centrách chiralít C-3 a C-4 sú pritom počas reakcie riadené vždy absolútnou konfiguráciou na atóme síry v zlúčeninách vzorca II v zmysle regio- a diastereoriadenej reakcie. Pokiaľ má atóm síry v zlúčeninách vzorca II konfiguráciu R, je prochirálna karbonylová skupina v aldehydoch vzorca VIII atakovaná (napádaná) zo strany Si. Pokiaľ naproti tomu atóm síry v zlúčeninách vzorca II má konfiguráciu S, je prochirálna karbonylová skupina v aldehydoch vzorca VIII atakovaná (napádaná) zo strany Re. Takto stanovenou

absolútnu konfiguráciu zlúčenín vzorca IX je stanovená tiež stereochemia zlúčenín vzorcov Ia, Ib a Ic na zodpovedajúcich centrách chiralít ako „cis“-orientácia. Absolútna konfigurácia na chirálnom uhlíkovom atóme príslušného aminoaldehydu vzorca VIII má sotva vplyv na stereochemiu na uhlíkových atómoch C-3 a C-4 zlúčenín vzorca IX.

Reakcia zlúčenín vzorca IX s činidlom vhodným na odštiepenie ochrannej skupiny R¹³ v kroku daného spôsobu b), aby boli získané zlúčeniny vzorca Xa, môže byť uskutočňovaná priamo v nadväznosti na krok spôsobu a) in situ známym spôsobom, nie je nutná izolácia zlúčenín vzorca IX. Reakcia môže byť podľa toho vykonávaná vo vyššie uvedených rozpúšťadlách a pri vyššie uvedených teplotách medzi -100 °C a -50 °C, prednostne pri -78 °C. Bázicky labilné ochranné skupiny môžu byť napr. odštiepené známymi, v reakčnej zmesi rozpustnými nenukleofilnými alebo slabo nukleofilnými organickými bázami. Pokiaľ je skupina FMOC použitá ako ochranná aminoskupina R¹³, je na jej odštiepenie uprednostnená ako báza piperidín. Zvyčajne je báza používaná v nadstechiometrickom množstve, napr. v molárnom pomere asi od 5: 1 až 15: 1, prednostne približne 10:1, v závislosti od použitého množstva zlúčenín vzorca IX vzniknutých zo zlúčenín vzorca II. Po vykonanom pridaní bázy môže byť najprv báza rozohriata na 0 °C, neskôr na teplotu miestnosti, a reakčná zmes môže byť upravená bežným spôsobom, pričom prípadne vzniknuté vedľajšie produkty môžu byť oddelené známym spôsobom, napr. kryštalizáciou a/alebo chromatografiou.

Odštiepením ochrannej aminoskupiny R¹³ zo zlúčenín vzorca IX, prednostne jej, príslušnou bázou indukovaným odštiepením sa zahájí cyklizačná reakcia (s uzavretím kruhu) na zlúčeniny vzorca Xa. Najmä pre zlúčeniny vzorca IX, v ktorých R⁴ nezastupuje vodík, prebieha cyklizačná reakcia spôsobom, že sulfonimidoylový zvyšok v polohe 5 vznikajúcej zlúčeniny vzorca Xa zaujíma prednostne polohu „trans“ voči hydroxylovej skupine v polohe 3 vznikajúceho kruhu.

Vo vzniknutých azacykloch, ktoré obsahujú v kruhu sekundárny dusíkový atóm, môže byť nakoniec tento dusíkový atóm známym spôsobom ďalej premenený (konvertovaný) zlúčeninou, ktorá obsahuje skupinu vhodnú na túto reakciu so sekundárnym aminom. Napr. sa môže príslušná reakcia dusíkového atómu známymi karboxylovými kyselinami vykonať za účelom vytvorenia peptidických väzieb. Práve tak môže byť uvedený dusíkový atóm rovnako známym spôsobom

alkylovaný, napr. reakciou s alkyhalogenidom ako je fenyhalogenid nižšieho alkylu, napr. benzylchlorid. Podľa týchto vyššie popísaných spôsobov alebo iným, o sebe známym spôsobom, môže byť dusíkový atóm tiež blokovaný príslušnou ochrannou aminoskupinou, prednostne bázicky stabilnou ochrannou skupinou. Zvlášť je výhodné dusíkový atóm kruhu v zlúčeninách vzorca Xa blokovať bázicky stabilnou ochrannou skupinou, ak teda majú byť vyrobené zlúčeniny vzorca Ib. Ako bázicky stála ochranná skupina sa hodia prednostne ochranné skupiny tvoriace karbamát, najmä tert-butyloxykarbonylová ochranná skupina (= BOC).

Zo zlúčenín vzorca Xa môžu byť opäť odštepované prípadné ochranné skupiny, v žiaducom prípade rovnako známym spôsobom, prípadne selektívne. Tak môže byť zvlášť výhodné zo zlúčenín vzorca Xa odštiepiť ochrannú silylskupinu R¹¹, ktorá je prípadne ešte prítomná po kroku daného spôsobu b), pred reakciou s reakčným činidlom vhodným na redukčné štiepenie väzby sulfonimidoyl- s alkylskupinou v kroku ca) známym spôsobom, pokiaľ sa toto odštiepenie ochrannej silylskupiny v kroku spôsobu b) už spontánne nevykonalo. Ako príklad pre ochrannú silylskupinu, ktorá sa v kroku b) zvyčajne odštiepuje spontánne, pričom by nebola potrebná ďalšia reakcia, môže byť menovaná trisilylskupina (= TMS).

Zlúčeniny vzorca Xa alebo zlúčeniny získavané zo zlúčenín vzorca Xa odštiepením ochranných skupín sú nové zlúčeniny s užitočnými vlastnosťami a môžu napr. slúžiť na výrobu zlúčenín vzorca I. (2S,3R,4R,5R,S₅)-2-benzyl-3-hydroxy-5- $\{N(S)-1$ -hydroxy-3-metylbut-2-yl $\}$ -4-metylfenylsulfonimidoylmetyl $\{$ -4metyl-1-(4-metylfenylsulfonyl)pyrolidín je už známy zo zverejnenia na internete pod adresou „www.iucr.ac.uk“ M. Boltom, Acta Crystallographica Saction C, elektronicky publikovaným článkom QA0019 [(IUCr) Acta C Paper QA0019]. V uvedenej publikácii však nie je špecifikovaný žiadny spôsob výroby tejto zlúčeniny.

Redukčné štiepenie väzby sulfonimidoylskupiny s alkylskupinou v získanej zlúčenine vzorca Xa alebo zlúčeniny získanej zo zlúčeniny vzorca Xa vyššie popísanými reakciami dusíkového atómu v kroku spôsobu ca) na výrobu zlúčenín vzorca Ib môže byť vykonané v polárnom alebo slabo polárnom rozpúšťadle, vyššie uvedenom pre reakciu zlúčenín vzorca II so zlúčeninami vzorca VII, alebo v zmesiach týchto rozpúšťadiel. Prednostne môže byť použitá THF. Reakcia môže byť vykonaná pri teplotách medzi -20 °C a teplotou miestnosti, prednostne pri 0 °C. Ako

reakčné činidlá na štiepenie väzby sulfonimidoylskupiny s alkylskupinou sú vhodné napr. redukčné činidlá ako Raneyov nikel, lítiumnaftalenid alebo jodid samarnatý. Prednostne môže byť používaný jodid samarnatý.

Pokiaľ je desulfurizácia vykonaná jodidom samarnatým, môže byť tento jodid vyrobený známym spôsobom in situ zo samária a dijódmétanu. Zvyčajne sa pritom používa jodid samarnatý v nadstechiometrickom množstve, napr. v molárnom pomere asi od 3:1 do 7:1, v závislosti od použitej zlúčeniny vzorca Xa. Na vykonanie reakcie sa pridáva k reakčnej zmesi zo zlúčeniny vzorca Xa a jodidu samarnatého zdroj protónov, ako protická zlúčenina rozpustná v použítom rozpúšťadle, vo vhodnom množstve. Ako zdroj protónov môže byť napr. použitý nižší alkohol, ako metanol. Prednostne sa používa bezvodý metanol. Vhodné množstvo protónového zdroja môže byť napr. medzi 2 a 5 ekvivalentov, závisí to od ekvivalentu množstva síry obsiahnutej v zlúčenine vzorca Xa. Zvlášť výhodne môžu byť pritom použité zlúčeniny vzorca Xa, v ktorých je sekundárny dusíkový atóm v kruhu blokovaný karbamátovou ochrannou skupinou, prednostne BOC-ochrannou skupinou.

Štiepenie väzby sulfonimidoylskupiny s alkylskupinou za podmienok bázičky indukovanej reduktívnej eliminácie v získanej zlúčenine vzorca Xa, kde R¹⁰¹ neznamená vodík, alebo v zlúčenine získanej zo zlúčeniny vzorca Xa vyššie popísanými reakciami kruhového dusíkového atómu v kroku daného spôsobu ca) na výrobu zlúčenín vzorca Ic, môže byť vykonané v polárnom alebo slabo polárnom rozpúšťadle uvedeným vyššie pre reakciu zlúčenín vzorca II so zlúčeninami vzorca VII, alebo tiež v čiastočne halogénovanom rozpúšťadle obsahujúcom nižšiu alkylskupinu, ako je napr. dichlórmétan. Ako báza na štiepenie väzby sulfonimidoylskupiny s alkylskupinou β -elimináciou sa hodia nenukleofilné organické bázy, ako bicyklické amidíny, napr. 1,5diazabicyklo[4.3.0]-5-ony (= DBN) alebo 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecen (= DBU). Prednostne môže byť používaný DBU. Účelnejšie sa reakcia vykonáva tak, aby sa sulfonimidoylskupina vyššie uvedenej zlúčeniny vzorca Xa známym spôsobom elektrofilne aktivovala. K tomu sa môže zlúčenina vzorca Xa pri teplotách medzi -25 °C a 15 °C transformovať zlúčeninou vhodnou na vznik dobrej odpadajúcej skupiny zo sulfonylskupiny alebo oxoniovým tetrafluorboritanom s nižšou alkylskupinou, ako trimetyloxoniumtetrafluorboritanom známym ako „soľ z morského vína“. Činidlá, ktoré môžu atakom na sulfonylovej skupine tvoriť dobrú odstupujúcu skupinu, sú napr. estery alebo halogenidy

sulfónových kyselín, ako chlorid metánsulfónovej kyseliny, chlorid trifluórmétansulfónovej kyseliny, metylester trifluórmétansulfónovej kyseliny (= metyl-triflát) alebo trimetylsilylester trifluórmétansulfónovej kyseliny (= TMS-triflát). Prednostne môže byť používaný metyl-triflát. Zvyčajne sa nechá vzniknutá reakčná zmes po vykonanej reakcii rozohriať na teplotu miestnosti a nakoniec sa pridá vyššie popísaná báza.

V získaných zlúčeninách vzorca Ia je v kroku tohto spôsobu b) cyklizáciou kruhu na zlúčeniny vzorca Xa vzniknutá relatívna orientácia sulfonimidoylového substituentu v polohe 5 a hydroxyskupiny v polohe 3 stanovená ako „trans“-orientácia voči sebe navzájom. Zlúčeniny vzorca I, v ktorých substituent YH v polohe 3 môže znamenať hydroxy- alebo aminoskupinu a/alebo v ktorej substituent YH v polohe 3 a $R^1\text{-CHR}_2\text{-}$ v polohe 5 môžu navzájom voči sebe stáť tiež v orientácii „cis“, môžu byť v žiadúcom prípade získané zo zlúčenín vzorca Ia jeden alebo niekoľkokrát vykonanou, za inverziou uskutočnenou, nukleofilnou substitučnou reakciou na kruhovom uhlíkovom atóme v polohe 3. Také nukleofilné substitučné reakcie sú známe a môžu byť vykonávané napr. v podmienkach Mitsunobuovej reakcie (viď napr. Mitsunobu, *Synthesis* 1 (1981) 1-28).

Pokiaľ sú napr. žiadané zlúčeniny vzorca I, kde YH stojí miesto hydroxyskupiny a v ktorej substituenty OH v polohe 3 a $R^1\text{CHR}_2\text{-}$ v polohe 5 stoja navzájom voči sebe v orientácii „cis“, môže byť Mitsunobuova reakcia vykonaná účelne tak, že sa roztok zlúčeniny vzorca Ia, kde sú prípadne ďalšie prítomné hydroxyskupiny blokované ochrannými skupinami, a trifenyfosfínu v organickom rozpúšťadle, ktoré je za daných reakčných podmienok inertné, ako sú napr. cyklický éter alebo éter s nižšími alkylmi s otvoreným reťazcom, napr. dietyléter alebo THF, pridá k predlohe roztoku dietylazodikarboxylátu (= DEAD) a nejakej kyseliny, napr. kyseliny fosforečnej alebo karbónovej kyseliny, ako kyseliny benzoovej. Reakcia môže byť prednostne vykonávaná pri teplote miestnosti. Takto získaný ester žiadúcej zlúčeniny vzorca I môže byť potom ešte štiepený známym spôsobom, aby bola získaná voľná hydroxyskupina v polohe 3.

Pokiaľ sú napr. žiadané zlúčeniny vzorca I, v ktorých miesto NH stojí Y a v ktorých substituenty aminoskupina v polohe 3 a $R^1\text{CHR}_2\text{-}$ v polohe 5 stoja voči sebe navzájom v orientácii „cis“, môže byť Mitsunobuova reakcia účelne vykonávaná tak,

že sa roztok DEADu vo vyššie uvedenom inertnom rozpúšťadle pridá k predlohe roztoku trifenylofosfinu, zlúčenina vzorca Ia, kde sú prípadne ďalšie prítomné hydroxylové skupiny blokované ochrannými skupinami, a činidla, ako napr. ftalimidu, vhodného na nukleofilnú substitúciu hydroxyskupiny aminoskupinou v alifatických zvyškoch. Vzniknutý medziprodukt, napr. N-substituovaný ftalimid môže byť potom spracovaný v protickom rozpúšťadle, ako nižším alkanolom, napr. etanolom, s činidlom vhodným na uvoľnenie vzniknutého amínu vzorca I, ako napr. hydrazínom.

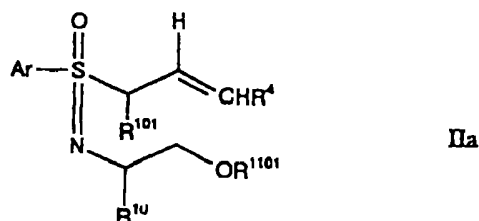
Pokiaľ sú napr. žiadané zlúčeniny vzorca I, kde miesto NH stojí Y a kde substituenty YH v polohe 3 a R¹-CHR²- v polohe 5 stoja voči sebe navzájom v orientácii „trans“, môže byť vo vyššie popísanej zlúčenine vzorca Ia vykonaná najprv inverzia kruhového uhlíkového atómu v polohe 3 kvôli získaniu hydroxysubstituentu a v tomto medziprodukte vzorca I môže byť potom ešte vykonaná vyššie popísaná substitúcia hydroxyskupiny aminoskupinou za opakovanej inverzie kruhového uhlíkového atómu v polohe 3.

Získané zlúčeniny vzorca I môžu byť izolované známym spôsobom z reakčnej zmesi. Prípadne ochranné skupiny môžu byť, ak je to žiadúce, známym spôsobom opäť odštiepené, prípadne selektívne, a skupina YH môže byť, ak je to žiadúce, blokovaná známymi ochrannými skupinami. Prípadne uvoľnená NH-skupina v polohe 1 cyklickej základnej kostry môže byť, ak je to žiadúce, transformovaná vyššie uvedenými reakčnými činidlami, spôsobilými na N-alkyláciu alebo na tvorbu amidov, alebo blokovaná ochrannou aminoskupinou. V žiadúcom prípade môžu byť zlúčeniny vzorca I, ktoré obsahujú bázičné aminoskupiny, premenené známym spôsobom na kyslé adičné soli. Ako kyseliny sa hodia na tento účel napr. minerálne kyseliny, ako kyselina chlorovodíková alebo kyselina sírová, alebo organické kyseliny, ako sú sulfónové kyseliny, napr. kyselina metylsulfónová alebo kyselina p-toluénsulfónová alebo karboxylové kyseliny, ako kyselina octová, kyselina trifluóroctová, kyselina vínna alebo kyselina citrónová.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov Ia, Ib, a Ic sú novými zlúčeninami a predstavujú cenné východiskové látky, napr. na výrobu chirálnych katalyzátorov pre asymetrické syntézy, na výrobu biologicky aktívnych alkaloidov alebo porfyrínov, ako aj na výrobu farmakologicky zaujímavých zlúčenín.

Východiskové zlúčeniny vzorca II môžu byť vyrobené známym spôsobom.

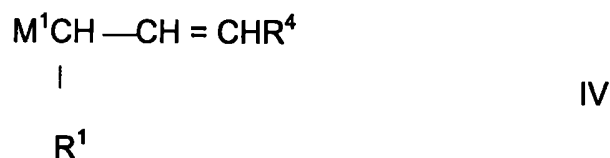
Napr. môžu byť vyrábané zlúčeniny všeobecného vzorca IIa



kde R^{101} , R^4 , R^{10} , R^{1101} a Ar majú vyššie uvedené významy, keď stereoizomér zlúčeniny všeobecného vzorca III,



kde Ar a R^{10} majú vyššie uvedené významy, zreaguje sa zlúčeninou všeobecného vzorca IV,



kde R^{101} a R^4 majú vyššie uvedené významy, a M^1 predstavuje jednomocnú skupinu, obsahujúcu alkalický kov alebo kov alkalických zemín a atóm halogénu, a pri tejto reakcii prípadne sa uvoľňujúca hydroxyskupina je blokovaná ochrannou silylskupinou R^{1101} .

Reakcia stereoizoméru cyklických sulfonimidátov vzorca III s metalovaným alkénom vzorca IV na izomericky čistý 2-alkenylsulfoximid vzorca II môže byť vykonávaná v polárnom alebo slabo polárnom aprotickom rozpúšťadle uvedenom vyššie pre reakciu zlúčenín vzorca II so zlúčeninami vzorca VII. Prednostne môže

byť použitý THF. Reakcia môže byť vykonaná zmiešaním reakčných zložiek pri teplote od $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, prednostne pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, vo vyššie uvedenom rozpúšťadle a vzniknutá reakčná zmes bola ponechaná krátky čas, napr. 2 až 10 minút, reakcii pri uvedenej teplote a potom bola zahrievaná na vyššiu teplotu pod teplotou miestnosti, napr. na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. V nutnom prípade môže byť na dokončenie reakcie vykonané ešte určitý čas miešanie pri $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Výhodné je použitie zlúčeniny vzorca IV v nadstechiometrických množstvách. Napr. môže byť transformované 1,5 až 2,5 mólov zlúčeniny vzorca IV jedným móлом zlúčeniny vzorca III.

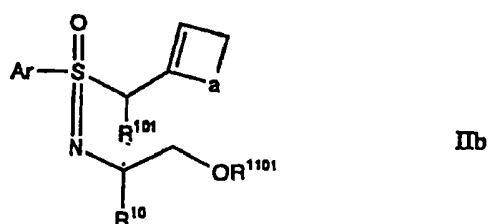
V cyklických sulfonimidátoch vzorca III môže Ar prednostne predstavovať 4-metylfenyl (= p-tolyl). R^{10} môže znamenať najmä metyl, izopropyl, izobutyl alebo fenyl a prednostne izopropyl.

Aby sa dosiahla požadovaná stereochemicky riadená výroba zlúčenín vzorca I, mali by byť používané sulfonimidáty vzorca III v izomericky čistej forme. Ako izomericky čisto sa má v rámci tohto vynálezu chápať zásadne izomerický prebytok (= prebytok enantioméru, ee alebo prebytok diastereoizoméru, de) čistého izoméru minimálne 95%. Vo vzorkách špecifikovaných v rámci predloženého vynálezu označuje znak „*” (hviezdička) vždy centrum chirality, ktoré zvyčajne vzniká izomericky čisto alebo pochádza zo zvyčajne izomericky čistých používaných aduktov. Pokiaľ sú na výrobu zlúčenín vzorca I použité východiskové zlúčeniny, ktoré nie sú izomericky čisté, napr. racemické zlúčeniny, môžu byť spôsobom výroby podľa vynálezu získané prirodzene tiež izomerické zmesi zlúčenín vzorca I. Ale ak sú použité sulfonimidáty vzorca III, v ktorých chirálny atóm síry a substituent R^{10} nesúci chirálny atóm síry majú rozdielnu absolútnu konfiguráciu (tzn. keď napr. atóm síry má konfiguráciu R a uhlíkový atóm nesúci substituent R^{10} má konfiguráciu S), sú dosahované zvlášť dobré výsledky ohľadom stereochemickej čistoty produktov vzorca I. Najmä uprednostnené môžu byť ako zlúčeniny vzorca III použité (R_S)-4(R)-izopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro-[1,2λ⁶,3]oxatiazol-2-oxid a (S_S)-(4R)-izopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro-[1,2λ⁶,3]-oxatiazol-2-oxid. Výrazy R_S a S_S označujú aktuálne absolútne konfigurácie na chirálnom atóme síry. Sulfonimidáty vzorca III sú napr. známe z publikácie Reggelin et al., Tetrahedron Letters (= TL) 33 (1992) 6959-6962 alebo Reggelin et al., TL 36 (1995) 5885-5886 a môžu byť spôsobmi podľa týchto publikácií alebo analogickými spôsobmi vyrobené v izomericky čistej podobe.

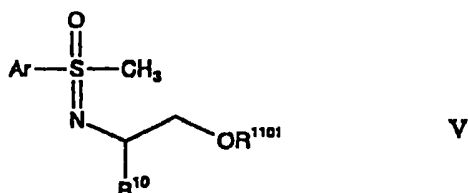
V metalovaných zlúčeninách vzorca IV môže jednomocná skupina M^1 znamenať alkalický kov, prednostne lítium, alebo kov alkalických zemín a navyše skupinu obsahujúcu atóm halogénu. Ako kov alkalických zemín je uprednostňovaný horčík. Ako halogén môže byť použitý chlór, bróm alebo jód. Najmä môžu byť ako metalované zlúčeniny vzorca IV použité samy o sebe známe lítiované (lítne) alkenylové zlúčeniny alebo horečnaté alkenylové zlúčeniny, ako napr. alkenylové Grignardove činidlá.

Zvyčajne je pri reakcii zlúčenín vzorca III so zlúčeninami vzorca IV na zlúčeniny vzorca IIa blokovaná uvoľňujúca sa hydroxylová skupina vhodnou ochrannou silylskupinou R^{101} , aby sa zamedzilo nežiadúcim následným reakciám. Ako ochranná silylskupina R^{101} v zlúčeninách vzorca IIa môže byť prednostne použitý trimetylsilyl (= TMS).

Zlúčeniny všeobecného vzorca IIb,



kde R^{101} , R^{10} , R^{1101} a Ar majú vyššie uvedené významy a „a“ znamená metylén alebo C_2 - C_5 -alkylénový reťazec, ktorý môže byť premostený prípadne raz alebo dvakrát nižšími alkylmi substituovaným C_1 - C_2 -alkylénom, môžu byť napr. vyrobené tak, že sa stereoizomér zlúčeniny všeobecného vzorca V,



kde R^{10} , R^{1101} a Ar majú vyššie uvedené významy, deprotonuje bázou vhodnou na jeho deprotonáciu, deprotonovaná zlúčenina vzorca V reaguje so zlúčeninou všeobecného vzorca VI,



VI

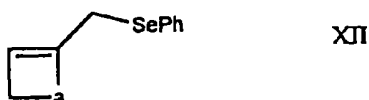
kde a má vyššie uvedený význam, a získaný medziprodukt sa potom (za sebou) spracuje s činidlom, ktoré umožní odštiepenie atómu kyslíka pochádzajúceho z karbonylovej skupiny zlúčeniny vzorca VI, a potom s vyššie uvedenou bázou vhodnou na deprotonáciu zlúčeniny vzorca V.

Reakčný sled na výrobu cykloalkenylmetylsulfoximidových zlúčenín vzorca IIb reakciou zlúčenín vzorca V so zlúčeninami vzorca VI môže byť účelne vykonaný ako sled reakcií v jednej podobe. Premena stereoizoméru metylsulfoximidu vzorca V s bázou vhodnou na jeho deprotonáciu, ako i nasledujúce reakčné kroky: reakcia deprotonovanej zlúčeniny vzorca V so zlúčeninou vzorca VI, spracovanie získaného medziproduktu činidlom, ktoré umožňuje odštiepenie atómu kyslíka pochádzajúceho z karbonylovej skupiny zlúčeniny vzorca VI, a opakované spracovanie s vyššie uvedenou bázou, sú samy o sebe známe a môžu byť vykonané podľa spôsobu uvedeného v publikácii Reggelin et al., JACS 118 (1996) 4765-4777, alebo analogického spôsobu. Skupina Ar rovnako ako substituent R^{10} v zlúčeninách vzorca V môžu mať vyššie uvedené uprednostnené významy pre zlúčeniny vzorca III. Ako ochranná silylskupina R^{101} v zlúčeninách vzorca V môže byť prednostne použitý tert-butyldimetylsilyl (= TBS). Analogicky k vyššie uvedeným zlúčeninám vzorca III s uvedenou uprednostnenou stereochemickou skutočnosťou môžu byť ako zlúčeniny vzorca V prednostne používané $[S_S, N(1S)]-N-[1-[[\text{tert-butyldimetylsilyl}]\text{oxy}]\text{metyl}]-2\text{-metylpropyl}]-S\text{-metyl-S-(4-metylfenyl)-sulfoximid}$ a $[R_S, N(1R)]-N-[1-[[\text{tert-butyldimetylsilyl}]\text{oxy}]\text{metyl}]-2\text{-metylpropyl}]-S\text{-metyl-S-(4-metylfenyl)sulfoximid}$. Ako báza na deprotonáciu zlúčenín vzorca V sa hodia napr. lítiované (lítne) zlúčeniny nižších alkylov, ako n-butyllítium. Ako činidlá, ktoré umožňujú odštiepenie atómu kyslíka pochádzajúceho z karbonylovej skupiny zlúčenín vzorca VI, sú vhodné zlúčeniny vyššie uvedené na vznik dobre odstupujúcej skupiny atakom na atóme kyslíka sulfonylovej zlúčeniny v zlúčeninách vzorca Xa. Uprednostnene môže byť použitý TMS-triflát.

Alicyklické ketóny vzorca VI sú známe. Príkladne môžu byť použité cyklopentanon, cyklohexanon alebo nopinon ako zlúčeniny vzorca VI. Pokiaľ budú ako zlúčeniny vzorca VI použité premostené cyklické ketóny, je výhodné, ak premostujúci alkylénový reťazec je viazaný minimálne na jeden z obidvoch v α -polohe ku karbonylovej skupine stojacich uhlíkových atómov.

Týmto spôsobom sú reakčné produkty tvorené stále pod kontrolovanou (riadenou) regioselektivitou.

Inou možnosťou na získanie zlúčenín vzorca IIb, je reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca XII,

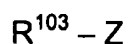


kde „a“ a Ph majú vyššie uvedené významy, vždy s činidlom vhodným pre ich lítiovanú deselenáciu a nasledujúca premena práve vzniknutého deselenovaného lítiovaného medziproduktu so stereoizomérom zlúčeniny vzorca III.

Selénované zlúčeniny vzorca XII môžu byť získané známym spôsobom zo zodpovedajúcich alylalkoholov halogenáciou a nasledujúcou redukčnou selenáciou. Napr. môžu byť získané zlúčeniny vzorca XII podľa spôsobu špecifikovaného Reggelinom et al. v JACS 118 (1996) 4765-4777 alebo k nemu analogického. Ako príklad pre alylalkohol, ktorý sa hodí na výrobu selénovaných zlúčenín vzorca XII, môže byť uvedený myrtenol.

Výroba zlúčenín vzorca IIb reakciou zlúčenín vzorca XII so zlúčeninami vzorca III môže byť vykonávaná známym spôsobom, napr. podľa v publikácie Reggelina et al., JACS 118 (1996) 4765-4777 uvedeného spôsobu výroby cykloalkenyisulfoximidových zlúčenín, na ktorú sa tu vyslovene odvoláva.

V jednom variante vynálezu môžu byť vyrobené zlúčeniny vzorca II, kde R^{101} má iný význam ako vodík, keď sa zlúčeniny vzorca II, v ktorých R^{101} nahradzuje vodík, jednoducho deprotonujú bázou vhodnou na tento účel a nakoniec sa alkylujú reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca XI,



XI

kde R^{103} má význam uvedený pre R^{101} s výnimkou vodíka a Z predstavuje odštiepiteľnú priamu skupinu. Ako báza pre skôr uvedenú deprotonáciu sa hodia napr. lítiované zlúčeniny nižších alkylov, ako je n-butyllítium. Ako odštiepiteľná priama skupina Z v zlúčeninách vzorca XI môže byť napr. použitý halogén, prednostne bróm alebo chlór. Daná reakcia môže byť vykonaná za reakčných podmienok obvyklých pre tento typ reakcie.

Nasledujúce príklady majú bližšie objasniť vynález, pričom by nebol obmedzený jeho rozsah.

Číslovanie kruhových atómov v zlúčeninách daných príkladov, najmä chirálnych uhlíkových atómov, sa vzťahuje na číslovanie kruhových atómov uvedených vo všeobecnom vzorci.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

(+)-(2S,3S,4S,5 S)-2-izobutyl-3-hydroxy-4, 5-dimetyl-N-tert-butoxykarbonyl-pyrolidín

A) 6,0 g Fmoc-amino-chráneného S-2-amino-4-metylpentanolu (získaného redukciami leucínu hydridom hlinitolítneho bolo pod dusíkovou atmosférou s vylúčením vody suspendované v 100 ml dichlórmetánu a ochladené na 0 °C. K tejto predlohe sa pridalo naraz 10,0 g 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benzjódol-3(1H)-onu (= perjodanu) ako pevná látka a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná dve hodiny pri teplote miestnosti. Nakoniec bola reakčná zmes naliata na so 100 ml éteru prevrstvený roztok zo 130 ml 10%-ného vodného roztoku tiosíranu sodného a 360 ml nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Vodná fáza sa extrahovala jedenkrát so 100 ml éteru, spojené organické fázy sa premyli nasýteným vodným roztokom kuchynskej soli a potom sa vysušili nad síranom sodným. Rozpúšťadlo bolo

odparené pod zníženým tlakom a takto získaný surový Fmoc-chránený S-2-amino-4metylvaleraldehyd bol bez ďalšieho čistenia použitý pre nasledujúcu reakciu.

Na určenie optickej čistoty bola časť získaného aldehydu izolovaná kryštalizáciou z éter/hexánu. Prebytok enantioméru bol určený NMR-spektroskopiou za pridania chirálneho Shiftovho činidla tris-[3-(heptafluóropropylhydroxymetylén)-d-kamforato]-prazeodýmu (III) [[Pr(hfc)₃]. Integráciou na bázičkej línii delených signálov aldehydových protónov mohol byť zistený prebytok enantioméru (ee) okolo 95 %.

B) 1,82 g horčikových triesok bolo prevrstvených cca 10 ml dietyléteru a aktivované pridaním 500 ml čerstvo destilovaného krotylbromidu. K tejto predlohe bol pomaly prikvapkávaný roztok 10,0 g krotylbromidu (= cis/trans-1-bróm-2-buténu) v 100 ml dietyléteru za ochrany argónu s vylúčením vlhkosti. Vzniknutá zmes bola po vykonanom pridaní ešte 30 minút zahrievaná k varu. Vzniknutý éterický roztok krotylmagneziumbromidu bol oddelený od nezreagovaného horčiku a bez ďalšej úpravy bol priamo ďalej upravený v roztoku.

Na určenie obsahu skôr vyrobeného Grignardovho roztoku bol roztok 180 mg (-)-mentolu a špičky špachtle fenantrolínu v 3,0 ml THF ochladený na 0 °C. Pridaním Grignardovho roztoku k tejto predlohe bola uskutočnená titrácia až do zmeny farby do červena a diferenčným vážením sa zistilo potrebné množstvo Grignardovho roztoku pre nasledujúcu reakciu. Z podielu naváženého množstva mentolu v móloch a hmotnosti Grignardovho roztoku v g potrebných na titráciu až do zmeny farby vyplýva obsah Grignardovho roztoku v mmol/g.

C) K roztoku 2,3 g (+)-(R_S)-4(R)-izopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro[1,2λ⁶,3]oxatiazol-2-oxidu v 40 ml THF ochladeného na -40°C bolo pod atmosférou argónu s vylúčením vlhkostí prikvapkané 46 g skôr získaného roztoku krotylmagneziumbromidu, rozpusteného v 100 ml dietyléteru. Po vykonanom pridávaní sa pokračovalo v miešaní ešte päť minút pri uvedenej teplote než sa reakčná zmes ohriala na 0 °C. Potom sa miešalo ďalších 45 minút pri tejto teplote a potom sa pridalo 50 ml nasýteného vodného roztoku chloridu

amónneho. Organická fáza bola oddelená, vodná fáza bola dvakrát extrahovaná éterom a spojené organické fázy boli sušené nad síranom sodným. Nakoniec bolo rozpúšťadlo pri zníženom tlaku odparené a zvyšok bol chromatografovaný cez infuzóriovú hlinku (kremelinu) (nosič na začiatku etylester kyseliny octovej/n-hexán 1:3 v/v, ktorého zloženie sa kontinuálne menilo až na 3:1). Získa sa 1,4 g ($R_s, 1R$)-N-[1-(hydroxymetyl)-2-metylpropyl]-S-(2-butenyl)-p-toluolsulfoximid ako bezfarebný olej, IČ (film) = 3440, 1220, 1115 cm^{-1} , optická hodnota rotácie $[\alpha]_D^{20} = + 3,3^\circ$ ($c = 0,5$ v dichlórmetáne).

- D) K roztoku 1,4 g vopred získaného sulfoximidu a 0,7 ml etyldimetylamínu v 13 ml dichlórmetánu ochladeného na 0 °C bolo pod atmosférou argónu s vylúčením vlhkostí prikvapkané 0,6 ml chlórtrimetylsilanu. Po dokončenom pridávaní bolo pokračované ešte 15 minút pri 0 °C v miešaní. Potom sa roztok nechal roztopiť na teplotu miestnosti a reakčná zmes sa po úplnej reakcii naliala na zmes z 25 ml éteru a 25 g ľadu. Vodná fáza bola trikrát extrahovaná s 10 ml éteru, organické fázy boli spojené a vysušené nad síranom horečnatým. Rozpúšťadlo bolo odparené pri zníženom tlaku a zostávajúci zostatok bol čistený chromatograficky na infuzóriovej hlinke (kremeline) (nosič: éter/n-hexán 1:1 v/v). Získa sa 1,75 g (+)-($R_s, 1R$)-N-[1(trimetylsilyloxymetylpropyl)-2-metyl]-S-(2-butenyl)-p-toluolsulfoximid ako bezfarebný olej, IČ (film) = 1240, 1080, 840 cm^{-1} , optická hodnota rotácie $[\alpha]_D^{20} = + 15,5^\circ$ ($c = 1,0$ v dichlórmetáne).
- E) Roztok 1,47 g skôr získaného TMS-chráneného 2-alkenylsulfoximidu v 8 ml toluénu bol ochladený na -78 °C a pod ochranou argónu a s vylúčením vody sa transformuje s 2,75 ml 1,6M-roztoku n-butyllítia v n-hexáne. Reakčná zmes sa nechala miešať 15 minút pri špecifikovanej teplote a potom sa pridalo 4,8 ml 1 M-roztoku chlór-tris(izopropoxy)titánu v n-hexáne. Miešanie pokračovalo ďalších 5 minút pri -78 °C, potom sa nechala zmes ohriať na 0 °C a miešanie pokračovalo ešte 30 minút pri 0 °C. Potom sa reakčná zmes opäť ochladila na -78 °C. K tejto predlohe sa pridala roztok 2,8 g skôr podľa A) získaného aminoaldehydu v 8 ml THF. Pokračovalo sa ďalej v miešaní 60 minút pri -78 °C, pridalo sa 4 ml piperidínu a roztok sa nechal zohriať na 0 °C. Po 10 hodinách bola reakčná zmes naliata na 120 ml intenzívne miešaného, nasýteného roztoku uhličitanu amónneho, prevrstveného 12 ml etylesteru kyseliny octovej (= EE).

Táto zmes sa nechala 30 minút miešať a potom sa nechali oddeliť dané fázy. Organická fáza bola premytá 40 ml nasýteného roztoku chloridu amónneho a spojené vodné fázy boli trikrát extrahované s EE. Združené organické fázy boli sušené nad síranom sodným a rozpúšťadlo bolo odparené pri zníženom tlaku. Zvyšok bol zachytený (absorbovaný) suspenziou 0,6 g uhličitanu draselného v 10 ml metanolu a nechal sa miešať 60 minút. Potom bol nerozpustený uhličitan draselný odfiltrovaný a filtrát bol ochladený na 4 °C. Vyzrážané pevné látky sa odfiltrovali, premyli metanolom pri teplote 4 °C a filtrát sa odparil pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok bol suspendovaný v 5 ml toluénu a filtrovaný cez infuzórivú hlinku (kremelinu) (nosič: na začiatku éter/hexán 1:3 v/v potom EE). Polárna, pyrolidín obsahujúci frakcia bola zúžená a zachytená v 4 ml dioxáne. K tejto predlohe sa pridalo 1,0 g di-tert-butyl-dvojuhličitanu [(BOC)₂O] a roztok 0,7 g hydrogénuhličitanu sodného v 8 ml vody. Potom bola reakčná zmes 10 hodín miešaná, pri zníženom tlaku sa odparilo rozpúšťadlo a zvyšok sa rozdelil medzi 5 ml vody a 10 ml éteru. Vodná fáza bola trikrát extrahovaná éterom a spojené organické fázy boli sušené nad síranom sodným. Po opakovanom odparení rozpúšťadla pri zníženom tlaku bol získaný zvyšok čistený chromatograficky na infuzóriovej hlinke či kremeline (nosič: éter/hexán 3:1 v/v). Získa sa 1,0 g (R_S, 1'R,2S,3S,4S,5R)-N'-[(1-hydroxymetyl)-2-(metylpropyl)]-S-4-hydroxy-3-metyl-2-(4-metylfenylsulfonimidoylmetyl)-5-izobutyl-N-tert-butoxykarbonyl-pyrolidín ako bezfarebná pena; s hodnotou optickej rotácie $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ\text{C}$ (c = 0, 1 v dichlórmétáne), IČ (film) = 3419, 1674, 1256, 1097 cm⁻¹.

- F) K suspenzii 1,67 g samária v 40 ml THF, ochladenej na 0 °C, bolo po kvapkách pridané celkom 2,4 g dijódmétánu. Po vykonanom pridaní bola reakčná zmes 15 minút miešaná pri 0 °C predtým, ako bola reakčná zmes ohriata na teplotu miestnosti. Zmes sa ďalej miešala ďalších 60 minút a potom sa pridal roztok 1,0 g vopred získanej 2-sulfonimidoylmetylovej zlúčeniny v zmesi pozostávajúcej z 1,2 ml metanolu a 2,5 ml THF. Reakčná zmes bola miešaná 4 hodiny a potom bola zmiešaná so 110 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Po prvom oddelení fázy sa miešala vodná fáza po kvapkách tak dlho s 0,5 N vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, dokiaľ sa daná fáza nevyčírila. Vodná fáza bola extrahovaná trikrát s éterom. Spojené organické fázy boli sušené nad síranom sodným a rozpúšťadlo bolo odparené pri zníženom tlaku.

Chromatografiou zvyšného zostatku na kremeline (nosič: éter/n-hexán 3:1 v/v) bolo získaných 0,5 g titulnej zlúčeniny ako bezfarebnej pevnej látky, F_p (teplota vzplanutia) = 97°C, optická hodnota rotácie (otáčanie) $[\alpha]_D^{20} = + 66^\circ$ ($c = 1,0$ v dichlórmétáne).

Příklad 2

(+)-(2S,3S,4S,5R)-3-hydroxy-5-metyl-2-fenyl-(1-aza-N-tert-butoxykarbonyl)-bicyklo
[3.3.0]oktán

A) K roztoku 3,98 g (+)-R_S-4R-izopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro[1,2λ⁶,3]oxatiazol-2-oxidu ochladenému na -78 °C bolo pod ochranou argónu a s vylúčením vlhkosti prikvapkané 16,6 ml 1,6 M-roztoku metyllítia v hexáne. Po vykonanom pridaní bola reakčná zmes ešte päť minút miešaná pri uvedenej teplote predtým, než sa reakčná zmes nechá zohriať na 0 °C. Miešanie pokračovalo ďalších 45 minút pri tejto teplote a potom sa pridalo 160 ml chloridu amónneho. Po oddelení organickej fázy sa vodná fáza extrahovala ešte dvakrát s 20 ml éteru a spojené organické fázy sa vysušili nad síranom sodným. Nakoniec bolo pri zníženom tlaku odparené rozpúšťadlo. Zvyšný zostatok bol rozpustený pri teplote miestnosti v 80 ml dichlórmétanu a k tomu bolo pridané 3,8 g tert-butyldimetylsilylchloridu, 0,6 g N,N-dimetylaminopyridínu a 2,4 g etyldimetylaminu a všetko bolo miešané 18 hodín. Potom sa zmes naliala do 40 ml ľadovej vody, oddelila sa organická fáza a vodná fáza sa extrahovala trikrát, vždy s 20 ml dichlórmétanu. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom sodným bolo pri zníženom tlaku odparené rozpúšťadlo. Čistenie zvyšku nad silikagélom (nosič: éter/n-hexán = 1:1 v/v) dalo 6,0 g (-)-R_S-N(1R)-N-[1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl-2-metylpropyl]-S-metyl-S-(4metylfenyl)sulfoximid ako bezfarebný olej, hodnota optickej rotácie $[\alpha]_D^{20} = -43,2^\circ$ ($c = 0,8$ v dichlórmétáne); $I\check{C}$ (film) = 1230, 1130 cm⁻¹.

B) K roztoku 6,5 g vopred získaného metylsulfoximidu v 45 ml toluénu bolo v argónovej atmosfére s vylúčením vlhkosti ochladenému na -78 °C prikvapkané 12,45 ml 1,6 M-roztoku n-butyllítia v n-hexáne. Miešalo sa 15 minút pri uvedenej teplote a potom sa pridalo nezriedených 2,2 g cyklopentánu. Po 10 minútach sa

dala reakčná zmes zahriať na teplotu miestnosti. Pri tejto teplote bolo miešané ďalších 30 minút skôr, než sa násada ochladila na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a prikvapkalo sa 9,2 g trimetylsilyltrifluormetylsulfonátu. Po piatich minútach bola zmes zahriata na teplotu miestnosti a miešaná ďalšie tri hodiny. Keď bola znovu ochladená na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, bolo prikvapkané 24,9 ml 1,6 M-roztoku n-butyllítia v n-hexáne. Po troch minútach pri uvedenej teplote sa reakčná zmes dala zahriať na teplotu miestnosti a miešalo sa ešte 18 hodín. Reakčná zmes sa naliala na 160 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho, extrahovala sa dvakrát octanom etylu a spojené organické fázy sa vysušili nad síranom sodným. Rozpúšťadlo bolo pri zníženom tlaku odparené a zvyšný zvyšok bol čistený nad silikagélom (nosič: éter/n-hexán 1:6 v/v). Získa sa 5,5 g (-)-R_S-N(1 R)-N-[1-((tert-butyl)dimetylsilyl)oxy)metyl-2-metylpropyl]-S-cyklopent-1-en-1ylmetyl]-S-(4-metylfenyl)sulfoximid ako bezfarebný olej s hodnotou optickej rotácie $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2,5^{\circ}$ (c = 1,6 v dichlórmetánu, IČ (film) = 1240, 1120 cm^{-1}).

C) Spôsobom vyššie popísaným pod 1E) zreagoval roztok 2,95 g skôr získaného cyklopentylsulfoximidu v 21 ml toluéne sa 4,8 ml 1,6-molárneho roztoku n-butyllítia v n-hexáne, 8,3 ml 1-molárneho roztoku chlór-tris(izopropoxy)títanu v n-hexáne, roztokom 5,0 g Fmoc-chráneného S- α -aminofenyletanolu v 40 ml THF a 7 ml piperidínu. Chromatografické spracovanie na silikagéli (nosič: éter/n-hexán = 1:3 v/v) dalo 3,9 g (2S,3S,4S,5R)-R_S-N-[1-((tert-butyl)dimetylsilyl)oxy)metyl-2-metylpropyl]-3-hydroxy-2-fenyl-5(4-metylfenylsulfonimidoylmetyl-2-azabicyclo[3.3.0]oktánu. Hodnota optickej rotácie $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2,8^{\circ}$, (c = 0,6 v dichlórmetáne); IČ (film) = 3443, 1251, 1103, 835 cm^{-1} .

D) K roztoku 3,9 g skôr získaného bicyklu v 20 ml dichlórmetane a 40 ml vody boli pridané 0,45 g hydrogénuhličitanu sodného a 3,0 g di-tert-butyl(dvoj)uhličitanu a zmes bola miešaná 12 hodín. Po odparení rozpúšťadla pri zníženom tlaku bol získaný zvyšok rozdelený medzi 5 ml vody a 10 ml éteru. Organická fáza bola oddelená a vodná fáza bola extrahovaná dvakrát éterom. Vysušenie spojených organických fáz nad síranom sodným, odparenie rozpúšťadla pri zníženom tlaku a chromatografia zvyšného zostatku na silikagéli (nosič: éter/n-hexán = 1:1 v/v) dali 4,39 g (-)-(2S,3S,4S,5S)-(-R_S-N(1R)-N-[1-((tert-butyl)dimetylsilyl)oxy)metyl-2-metylpropyl]-3-hydroxy-2-fenyl-5(4-metylfenylsulfonimidoylmetyl-2-aza-(N-tert-

butoxykarbonyl)bicyklo[3.3.0]oktánu, optická hodnota rotácie $[\alpha]_D^{20} = -6,2^\circ$ ($c = v$ dichlórmetáne); IČ (film) = 3473, 1682, 1253, 837 cm^{-1} .

- E) Na 0 °C ochladený roztok 0,42 g skôr získaného, na dusíku chráneného bicyklu v 6 ml THF bol zmiešaný s 0,25 g tetrabutylamoniumfluoridu, zahriaty po 15 minútach na teplotu miestnosti a potom miešaný ďalších 12 hodín. Reakčná zmes bola naliata na 10 ml vody, ktorá bola prevrstvená 5 ml éteru. Po oddelení organickej fázy bola vodná fáza trikrát extrahovaná éterom, spojené organické fázy boli vysušené nad síranom sodným a rozpúšťadlo bolo pri zníženom tlaku odparené. Chromatografia na silikagéli (nosič: octan etylu/n-hexán = 1:1 v/v) dala 0,35 g (-)(2S,3 S,4S,5 S)-R_S-N(1 R)-N-[1-(hydroxymetyl)-2-metylpropyl]-3-hydroxy-2-fenyl-5-(4-metylfenylsulfonimidoylmetyl-2-aza-(N-tert-butoxykarbonyl)-bi-cyklo[3.3.0]oktán. $[\alpha]_D^{20} = -14,1^\circ$ ($c = 2,7$ v dichlórmetáne); IČ (film) = 3473, 1681, 1252 cm^{-1} .
- F) K suspenzii 0,56 g samária v 13 ml THF, ochladeného na 0 °C, bolo po kvapkách pridané celkom 0,84 g dijódmétanu. Po vykonanom pridaní bola reakčná zmes 15 minút miešaná pri 0 °C predtým, než bola reakčná zmes zohriata na teplotu miestnosti. Zmes sa ďalej miešala ďalších 60 minút a potom sa pridal roztok 0,28 g vopred získanej N-BOC-S-sulfonimidoylovej zlúčeniny v zmesi z 1 ml metanolu a 2 ml THF. Reakčná zmes bola miešaná 4 hodiny a potom bola zmiešaná so 110 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Po oddelení organickej fázy sa pridával k vodnej fáze tak dlho 0,5N vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej, dokiaľ sa suspenzia nevyčírila. Číra vodná fáza bola extrahovaná dvakrát éterom, spojené organické fázy boli sušené nad síranom sodným a rozpúšťadlo bolo odparené pri zníženom tlaku. Chromatografiou zvyšného zostatku na kremeline (nosič: éter/n-hexán 1 :4 v/v) bolo získané 0,11 g titulnej zlúčeniny ako bezfarebnej pevnej látky, Fp (teplota vzplanutia) = 176,8°C, $[\alpha]_D^{20} = + 50,7^\circ$ ($c = 0,56$ v dichlórmetáne), IČ (film) = 3439,1661 cm^{-1} .

Príklad 3

(+)-(2S,3R,4R,5S)-3-hydroxy-5-metyl-2-fenyl-1-aza-(N-tert-butoxykarbonyl) bicyklo [3.3.0]oktán

- A) 6,3 g (-)-S_S-4R-izopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro[1,2λ⁶,3]-oxatiazol-2-oxidu zreagovalo so 6,03 g tert-butyldimetylsilylchloridu podľa spôsobu popísaného v príklade 2A. Získalo sa 8,7 g (+)-S_S-N(1R)-N-[1-((tert-butyldimetyl silyl)oxy)-metyl-2-metyl-propyl]-S-metyl-S-(4-metylfenyl)sulfoximidu ako bezfarebného oleja, hodnota optickej rotácie $[\alpha]_D^{20} = +89,9^\circ$ (c = 1,0 v dichlórmetáne); IČ (film) = 1251, 1134 cm⁻¹.
- B) Už skôr pod B) popísaným spôsobom reagoval roztok 8,04 g vopred získaného metylsulfoximidu v 65 ml THF so 16,3 ml 1,6 molárneho roztoku n-butyllítia v n-hexáne, 3,1 ml cyklopentanonu, 9,83 ml trimetylsilyltrifluórmetylsulfonátu a ďalšími 27,19 ml 1,6 M-roztoku n-butyllítia v n-hexáne. Chromatografiou na silikagéli (nosič: éter/n-hexán 1:6 v/v) sa získalo 7,057 g (+) S_S-N(1R)-N-[1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl-2-metylpropyl]-S-cyklopent-1-en-1-ylmetyl)-S-(4-metyl-fenyl)sulfoximidu ako bezfarebného oleja s hodnotou optickej rotácie $[\alpha]_D^{20} = +54,7^\circ$ (c = 1,35 v dichlórmetáne), IČ (film) = 1251, 1131 cm⁻¹.
- C) Spôsobom vyššie popísaným pod 1E) zreagoval roztok 3,17 g skôr získaného cyklopentenylsulfoximidu v 22 ml toluénu s 5,6 ml 1,6-molárneho roztoku n-butyllítia v n-hexáne, 11,2 ml 1-molárneho roztoku chlór-tris(izopropoxy)titanu v n-hexáne, roztokom 4,0 g Fmoc-chráneného S-α-aminofenyletanolu v 20 ml THF a 7,4 ml piperidínu. Chromatografické spracovanie na silikagéli (nosič: éter/n-hexán = 1:3 v/v) dalo 2,4 g (2S,3R,4R,5S)-S_S-N(1R)-[1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl-2-metylpropyl]-3-hydroxy-2-fenyl-5(4-metylfenylsulfonimidoyl)metyl-2-azabicyklo-[3.3.0]oktánu.
- D) K roztoku 1,58 g skôr získaného bicyklu v 17 ml dioxánu a 4 ml vody bolo pridané 0,35 g hydrogénuhličitanu sodného a 1,21 g di-tert-butyldvojuhličitanu a zmes bola miešaná 12 hodín. Po odparení rozpúšťadla pri zníženom tlaku bol získaný zvyšok rozdelený medzi 5 ml vody a 10 ml éteru. Organická fáza bola oddelená a vodná fáza bola extrahovaná dvakrát éterom. Vysušenie spojených organických fáz nad síranom sodným, odparenie rozpúšťadla pri zníženom tlaku a chromatografia zvyšného zostatku na silikagéli (nosič: éter/n-hexán = 1:1 v/v) dali 1,52 g (+)-(2S,3R,4R,5S)-S_S-N(1R)-N-[1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl-2-

metylpropyl]-3-hydroxy-2-fenyl-5(4-metylfenylsulfonimidoylmetyl-(2-aza-(N-tert-butoxykarbonyl) -bicyklo[3.3.0]oktánu, optická hodnota rotácie $[\alpha]_D^{20} = +63,2^\circ$ ($c = 1,0$ v dichlórmetáne); IČ (film) = 3473, 1694, 1254, 836 cm^{-1} .

- E) Na 0 °C ochladený roztok 1,52 g skôr získaného, na dusíku chráneného bicyklu v 14 ml THF bol zmiešaný s 1,43 g tetrabutylamoniumfluoridu, zahriaty po 15 minútach na teplotu miestnosti a potom miešaný ďalších 12 hodín. Reakčná zmes bola naliata na 30 ml vody, ktorá bola prevrstvená 20 ml éteru. Po oddelení organickej fázy bola vodná fáza trikrát extrahovaná éterom, organická fáza bola vysušená nad síranom sodným a rozpúšťadlo bolo pri zníženom tlaku odparené. Chromatografia na silikagéli (nosič: octan etylu/n-hexán = 1:3 v/v) dala 0,96 g (+)-(2S,3R,4R,5S)S_S-N-(1R)-N-[1-(hydroxymetyl-2-metylpropyl]-3-hydroxy-2-fenyl-5-(4-metylfenylsulfonimidoylmetyl-2-aza-N-tert-butoxykarbonyl)-bi-cyklo[3.3.0]oktánu. $[\alpha]_D^{20} = +54,3^\circ$ ($c = 1,03$ v dichlórmetáne); IČ (film) = 3446, 1690, 1239 cm^{-1} .
- F) K suspenzii 2,04 g samária v 95 ml THF, ochladeného na 0 °C, sa pridalo celkom 3,4 g dijódimetánu a nechalo sa 60 minút miešať. Potom sa pridala roztok 0,955 g skôr získanej zlúčeniny 5-sulfonimidoylu v zmesi z 1,7 ml metanolu a 3,4 ml THF. Reakčná zmes bola miešaná 16 hodín a potom bola naliata na 100 ml vody. K zmesi sa pridával 0,5 N vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej tak dlho, dokiaľ sa suspenzia nevyčírila. Fázy boli oddelené a vodná fáza bola extrahovaná dvakrát éterom, spojené organické fázy boli sušené nad síranom sodným a rozpúšťadlo bolo odparené pri zníženom tlaku. Chromatografia zvyšného zostatku na kremeline (nosič: éter/n-hexán 1:3 v/v) dodala 0,43 g titulnej zlúčeniny ako bezfarebného, tuhnúceho oleja (peny), hodnota optickej rotácie $[\alpha]_D^{20} = +34,5^\circ$ ($c = 1,01$ v dichlórmetáne), IČ (film) = 3447, 1669 cm^{-1} .

Príklad 4

(-)-(2S,3R,4R,5S)-3-hydroxy-5-metyl-2-fenyl-1-azabicyklo-[3.3.0]oktán

205 mg (+)-(2S,3R,4R,5S)-3-hydroxy-5-metyl-2-fenyl-1-aza-(N-tert-butoxykarbonyl)-bicyklo-[3.3.0]-oktánu (výrobu vid' príklad 3) bolo v atmosfére argónu a s vylúčením vlhkosti rozpustené v zmesi, skladajúcej sa z 1,61 ml roztoku

4,0 M-chlórtrimetylsilánu v dichlórmetáne a 4,84 ml 4,0 M-roztoku fenolu v dichlórmetáne a zmes potom bola miešaná pri teplote miestnosti. Potom bola zmes naliata na 10 ml 10%-ného vodného sodného lúhu, organická fáza oddelená, vodná fáza ešte dvakrát extrahovaná s 5 ml dichlórmetánu a jedenkrát s 5 ml éteru a spojené organické fázy boli sušené nad síranom horečnatým. Rozpúšťadlo bolo pri zníženom tlaku odparené a daný zvyšok bol vyčistený nad silikagélom (nosič: octan etylu/n-hexán 10:1 v/v). Získalo sa 113 mg titulnej zlúčeniny, Fp (teplota vzplanutia) = 84,5 °C, hodnota optickej rotácie $[\alpha]_D^{20} = -46,4^\circ$ (c = 1,4 v dichlórmetáne).

Príklad 5

(+)-(2S,3S,4S,5S)-3-amino-5-metyl-2-fenyl-1-aza-(N-tert-butoxykarbonyl)-bicyklo[3.3.0]oktán

A) K roztoku 200 mg (-)-(2S,3R,4R,5S)-3-hydroxy-5-metyl-2-fenyl-1-azabicyklo[3.3.0]oktánu v 1,5 ml THF bolo pri teplote miestnosti v atmosfére argónu a s vylúčením vlhkosti pridané 241 mg trifenyfosfinu a 135 mg ftalimidu. Potom bolo počas 2 minút pridané 0,14 ml DEAD. Po 10 hodinách reakčného času sa pri zníženom tlaku odparilo rozpúšťadlo a zvyšok bol premiešaný v 5 ml éteru. Po odfiltrovaní nerozpusteného zvyšku a odparení rozpúšťadla pri zníženom tlaku bol získaný (2S,3S,4R,5S)-5-metyl-2-fenyl-3-ftalimido-1-azabicyklo[3.3.0]oktán ako surový produkt, ktorý bol bez ďalšieho čistenia použitý pre nasledujúcu reakciu.

B) 174 mg vyššie získaného surového produktu bolo rozpustené v 3 ml dioxánu. K tejto predlohe sa pridalo 220 mg di-tert-butyldvojuhličitanu a 63 mg hydrogenuhličitanu sodného, ako aj i 0,5 ml vody a vzniknutá zmes bola miešaná 16 hodín pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo bolo odparené pri zníženom tlaku a zvyšný zostatok bol premiešaný vo vode a v éteri. Dané fázy sa oddelili a vodná fáza sa dvakrát extrahovala vždy s 5 ml éteru. Spojené organické fázy boli sušené nad síranom horečnatým predtým, než bolo rozpúšťadlo pri zníženom tlaku odparené. Chromatografiou zvyšku na silikagéli (nosič: éter/n-hexán 1:3 v/v) sa získalo 115 mg olejového (2S,3S,4R,5S)-5-metyl-2-fenyl-3-ftalimido-1-aza-(N-tert-butoxykarbonyl)-bicyklo[3.3.0]oktánu.

C) Roztok 115 mg skôr získaného ftalimido-bicyklo[3.3.0]oktánu v 2 ml etanolu bol zmiešaný so 400 mg hydrazinhydrátu (24%) a vzniknutá zmes bola zahrievaná 8 hodín pod refluxom (spätným tokom). Rozpúšťadlo sa odparilo pri zníženom tlaku, zostávajúci zvyšok sa zachytil v 10 ml éteru a organická fáza sa extrahovala pomocou 10 ml 10%-ného vodného sodného lúhu. Vodná fáza bola dvakrát extrahovaná vždy s 10 ml éteru a spojené organické fázy boli sušené nad síranom horečnatým. Rozpúšťadlo bolo odparené pri zníženom tlaku a získalo sa 74 mg kryštalickej titulnej zlúčeniny, F_p (teplota vzplanutia) = 92, 1 °C, $[\alpha]_D^{20} = +24, 1^\circ$ ($c = 1,0$ v dichlórmetáne).

Podľa vyššie uvedených spôsobov môžu byť vyrobené taktiež zlúčeniny vzorca I uvedené v nasledujúcej tabuľke.

V tabuľke sú používané nasledujúce skratky:

i-Bu = izobutyl

Bn = benzyl

BOC = tert-butyloxykarbonyl

TBOM = tert-butyloxymetyl

Ph = fenyl

Z = rozklad pri zahrievaní

N.N. = zápis nie je obsadený

Č. pr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Absol. konfigurácia					Y	n	Fp	[α] _D
										2	2a	3	4	5				
6	N	N																
7	H	H	H	H	-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	-	R	0	108,5	-37,7	
8	H	H	H	H	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	R	-	R	0	Olej	+28,2	
9	H	H	H	H	-	-	H	TBO	BOC	S	-	R	-	R	0	115,7	+24,5	
10	H	H	CH ₃	CH ₃	-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	R	R	0	127,8	-37,3	
11	H	H	CH ₃	CH ₃	-	-	H	TBO	BOC	S	-	R	R	R	0	Olej	+14,8	
12	H	H	H	H	-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	-	S	0	107,7	+6,5	
13	H	H	H	H	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	S	-	S	0	Olej	-37,3	
14	H	H	H	H	-	-	H	TBO	BOC	S	-	S	-	S	0	93,1	+1,8	
15	H	H	CH ₃	CH ₃	-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	S	S	0	91,0	+26,7	
16	H	H	CH ₃	CH ₃	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	R	R	R	0	97,0	-20,0	
17	H	H	CH ₃	CH ₃	-	-	H	TBO	BOC	S	-	S	S	S	0	187,2	-20,8	
18	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	R	R	0	136,7	+8,2	
19	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	-	-	H	Bn	H	S	-	R	R	R	0	117,2	-60,7	
20	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	H	H	H	-	-	S	S	S	0			
21	H	H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	H	H	H	H	H	-	-	S	S	S	0			
22	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	=CH-CH=CH-CH=				H	-	-	R	R	S	0			
23	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	S	S	NH	0	94,6	+48,9
24	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	-	-	H	Bn	H	S	-	S	S	S	NH	0	S ^{opt} HCl	
25	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	H	H	BOC	-	-	S	S	S	0	Olej	-17,7	
26	H	H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	H	H	H	H	BOC	-	-	S	S	S	0	Olej	-19,8	

substituovanou fenylalkylovou alebo fenylalkoxyskupinou (s nižšou alkylovou alebo alkoxyskupinou) a

R⁶ znamená vodík a

R⁷ znamená vodík a

R⁸ znamená vodík, kyano, prípadne esterifikovanú karboxyskupinu, prípadne na dusíku raz alebo dvakrát substituovanú karbonylaminoskupinu, prípadne raz alebo viackrát nenasýtený mono- alebo bicyklický kruhový systém s 3 až 10 kruhovými uhlíkovými atómami, ktorého kruhové uhlíkové atómy môžu byť nahradené raz alebo viackrát dusíkom, kyslíkom a/alebo sírou a kde ktorýkoľvek kruhový systém môže byť substituovaný raz alebo viackrát nižším alkylom, nižším haloalkylom, nižšou alkoxyskupinou, hydroxyskupinou, halogénom alebo nižším alkylénovým reťazcom, ktorý je viazaný na dvoch susediacich uhlíkových atómoch kruhového systému, alebo môže byť tiež miesto jednej alebo viac dvojitých väzieb obsahujúcich priamu alebo rozvetvenú C₁-C₁₂-alkylskupinu, ktorá môže byť substituovaná raz alebo viackrát halogénom, hydroxy-, nižšou alkoxy-, prípadne esterifikovanou karboxy-, kyano-, merkpto-, nižšou alkyltio-, amino-, nižšou alkylaminoskupinou, prípadne na dusíku raz alebo dvakrát substituovanou karbonylaminoskupinou, prípadne raz alebo viackrát nenasýteným mono- alebo bicyklickým kruhovým systémom s 3 až 10 kruhovými uhlíkovými atómami, ktorých kruhové uhlíkové atómy môžu byť substituované raz alebo viackrát dusíkom, kyslíkom a/alebo sírou a kde kruhový systém je viazaný na dva kyslíkové atómy viazané na susediacich uhlíkových atómoch kruhového systému, alebo

R⁵ a R⁸ môžu spoločne s uhlíkovými atómami, na ktoré sú viazané, tiež tvoriť mono- alebo bicyklický kruhový systém s 5 až 10 kruhovými uhlíkovými atómami, obsahujúcimi 1 až 3 dvojité väzby, ktorého uhlíkové atómy, ktoré nenesú substituenty R⁵ alebo R⁸, môžu byť nahradené sírou, kyslíkom a/alebo dusíkom, a ktorý prípadne môže byť substituovaný raz alebo viackrát nižším alkylom, nižším haloalkylem, nižšou alkoxyskupinou, hydroxyskupinou, halogénom alebo nižším alkylénovým reťazcom, ktorý je viazaný na dva kyslíkové atómy, ktoré sú viazané na dva susediace uhlíkové atómy kruhového systému, alebo

R^6 a R^7 môžu tiež spoločne tvoriť jednu väzbu a

R^5 a R^8 môžu spoločne s uhlíkovými atómami, na ktoré sú viazané, tvoriť C_6 -kruhový systém, ktorý môže byť anelovaný s 2 až 4 ďalšími uhlíkovými atómami na 8-10 kruhových uhlíkových atómov obsahujúcich bicyklický kruhový systém majúci celkom 3 až 5 dvojitých väzieb, pričom uhlíkové atómy nenesúce substituenty R^5 alebo R^8 tohto C_6 - až C_{10} -kruhového systému môžu byť nahradené raz alebo viackrát sírou, kyslíkom a/alebo dusíkom a pričom tento C_6 - až C_{10} -kruhový systém môže byť prípadne substituovaný raz alebo viackrát nižším alkylom, nižším haloalkylom, nižšou alkoxy- či nižšou haloalkoxyskupinou, hydroxyskupinou, halogénom alebo nižším alkylénovým reťazcom, ktorý je viazaný na dva kyslíkové atómy viazané na dva susediace uhlíkové atómy kruhového systému,

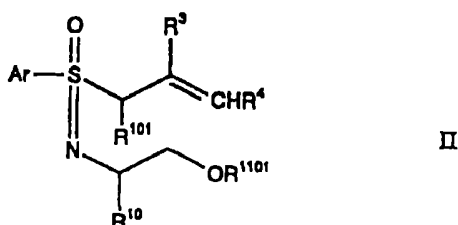
R^9 znamená vodík, nižší alkyl, fenyalkyl (s nižším alkylom), prípadne vo fenylovom kruhu substituovaný jednou alebo viackrát nižším alkylom, nižším haloalkylom alebo nižšou haloalkoxyskupinou, alebo ochrannou aminoskupinou, alebo

R^8 a R^9 môžu tiež spoločne tvoriť C_3 - C_4 -alkylénový reťazec a

Y znamená kyslík alebo NH,

a ich kyslé adičné soli, pričom prípadne prítomné reaktívne skupiny v zlúčeninách vzorca I môžu byť blokované vhodnými ochrannými skupinami, **vyznačujúci sa tým, že sa**

a) zlúčenina všeobecného vzorca II,



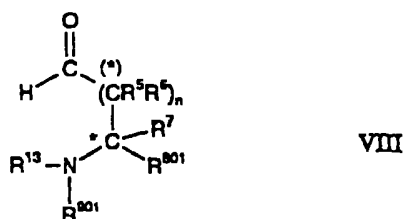
kde R^3 a R^4 majú vyššie uvedené významy, R^{101} má vyššie uvedený význam pre R^1 s výnimkou prípadne substituovanej metylénovej skupiny, Ar znamená

fenylskupinu prípadne substituovanú raz alebo viackrát nižšou alkylskupinou, R^{10} znamená nižší alkyl alebo prípadne vo fenylovom kruhu jednoducho nižšou alkylskupinou alebo vhodnú ochrannú skupinu chránenú hydroxyskupinou, substituovaný fenyl alebo prípadne v benzénovom kruhu jednoducho nižšou alkylskupinou substituovaný fenylalkyl (s nižším alkylom) a R^{1101} znamená ochrannú silylskupinu, za sebou s bázou vhodnou na jej deprotonáciu organokovovým činidlom všeobecného vzorca VII,

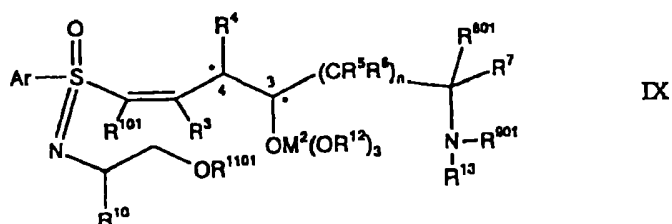


VII

kde X predstavuje halogén, M^2 znamená štvormocný prechodný kov a R^{12} je nižší alkyl, fenyl alebo fenylalkyl (s nižším alkylom), a stereoizomérom zlúčeniny všeobecného vzorca VIII,

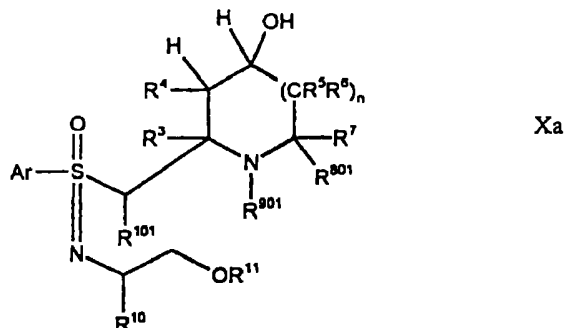


v ktorom R^5 , R^6 , R^7 a n majú vyššie uvedené významy, R^{901} má význam R^8 , pričom prípadné reaktívne skupiny sú v nutnom prípade blokované bázicky stabilnými ochrannými skupinami, R^{901} predstavuje vodík alebo spoločne s R^{801} C_3 - C_4 -alkylénový reťazec a R^{13} znamená ochrannú aminoskupinu, ktorá pri svojom odštiepení za sebou zanecháva dusíkový nukleofil, transformuje sa na stereoizomér zlúčeniny všeobecného vzorca IX,



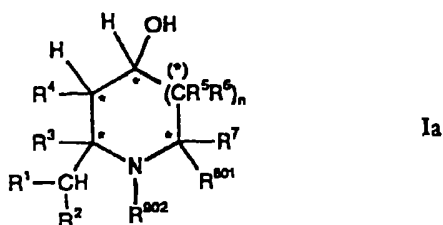
v ktorom R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{901} , R^{10} , R^{1101} , R^{12} , R^{13} , n , Ar a M^2 majú vyššie uvedené významy,

- b) získaná zlúčenina vzorca IX sa reakciou s činidlom vhodným na odstránenie skupiny R^{13} premení na zlúčeninu všeobecného vzorca Xa,



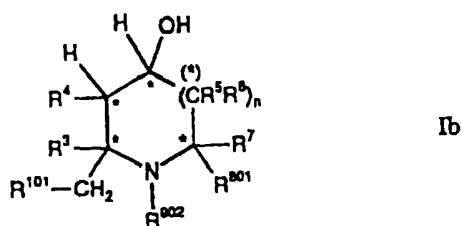
kde R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{901} , R^{10} , n a Ar majú vyššie uvedené významy a R^{11} predstavuje vodík alebo ochrannú silylskupinu a pokiaľ R^{901} znamená vodík, dusíkový atóm v cyklickej základnej kostre vzniknutej zlúčeniny vzorca Xa s bázicky stabilnou ochrannou skupinou blokuje a prípadne odštiepuje ešte prítomnú ochrannú silylskupinu R^{11} , a

- c) na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca Ia



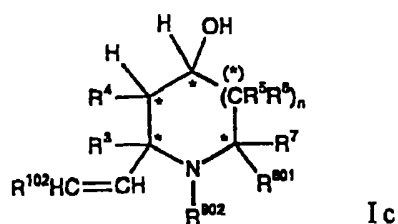
v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{901} a n majú vyššie uvedené významy a R^{902} predstavuje bázicky stabilnú ochrannú skupinu alebo spolu s R^{901} C_3 - C_4 -alkylénový reťazec,

- ca) získaná zlúčenina vzorca Xa alebo odštiepením ochrannej silylskupiny R^{11} vzniknutá zlúčenina reaguje s činidlom vhodným na redukčné štiepenie sulfonimidoyl-alkylové väzby, aby sa získala zlúčenina všeobecného vzorca Ib,



kde R^{101} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{902} a n majú vyššie uvedené významy, alebo

cb) v získanej zlúčenine vzorca Xa, kde R^{101} nie je vodíkom, sulfonimidoyl-alkylová väzba sa po elektrofilnej aktivácii sulfonimidoylovej jednotky v podmienkach bázicky indukovanej eliminácie rozštiepi, aby sa získala zlúčenina všeobecného vzorca Ic,



kde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{801} , R^{902} a n majú vyššie uvedené významy a R^{102} predstavuje C_1 - C_5 -alkyl alebo prípadne v benzénovom kruhu raz alebo viackrát nižším alkylom, nižším haloalkylom, nižšiou alkoxy- alebo haloalkoxyskupinou substituovaný fenylalkyl (s nižším alkylom), ktorého nižší alkylénový reťazec môže obsahovať 1 až 5 uhlíkových atómov,

a získaná zlúčenina vzorca Ia sa v žiadúcom prípade transformuje raz alebo viackrát príslušnou reakciou, vždy za inverzie konfigurácie na kruhovom uhlíkovom atóme v polohe 3 zlúčenín vzorca Ia, s nukleofilným činidlom vhodným na opakovateľné vytvorenie OH-skupiny alebo vytvorenie NH_2 -skupiny v polohe 3 a/alebo, ak je to žiadúce, v zlúčeninách vzorca Ia opäť odštiepi prípadné ochranné skupiny a prípadne uvoľnená NH-skupina v polohe 1 cyklickej základnej kostry sa premení činidlom schopným N-alkylácie alebo tvorby amidu alebo sa blokuje ochrannou aminoskupinou, aby boli získané zlúčeniny vzorca I a voľné zlúčeniny vzorca I sa v žiadúcom prípade premenia

na kyslé adičné soli alebo sa kyslé adičné soli zlúčenín vzorca I premenia na voľné zlúčeniny.

2. Spôsob na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca Ia podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že R^1R^2CH -skupina v polohe 5 cyklickej základnej kostry a hydroxyskupina v polohe 3 cyklickej základnej kostry stoja voči sebe navzájom v polohe trans a kde substituent R^4 v polohe 4 a hydroxyskupina v polohe 3 cyklickej základnej kostry stoja voči sebe navzájom v cis-polohe, pričom v žiadúcom prípade nasleduje odštiepenie prípadne prítomných ochranných skupín R^{801} a/alebo R^{902} zo zlúčenín všeobecného vzorca Ia.
3. Spôsob podľa nároku 2 na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca Ib, **vyznačujúci sa tým**, že táto výroba je uskutočňovaná podľa nároku 1.
4. Spôsob podľa jedného z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým**, že ako ochranná aminoskupina R^{13} v zlúčeninách vzorca VIII je použitá bázičky labilná ochranná skupina a kde v kroku spôsobu b) je ako činidlo na odstránenie ochrannej skupiny R^{13} použitá báza.
5. Spôsob podľa nároku 4, **vyznačujúci sa tým**, že bázičky labilnou ochrannou skupinou je fluoren-9-yl-metyloxykarbonylový zvyšok.
6. Spôsob podľa nároku 5, **vyznačujúci sa tým**, že ako báza je použitý piperidín.
7. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že najmenej v kroku a) je ako rozpúšťadlo použitý toluén.
8. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že v kroku ca) je ako reakčné činidlo na redukčné štiepenie väzby sulfonimidoylu s alkylom v zlúčeninách všeobecného vzorca Xa použitý jodid samarnatý.
9. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že v zlúčeninách všeobecných vzorcov I, Ia, Ib, Ic, II, IX a Xa R^4 neznamená vždy vodík.

10. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že ako ochranná silylskupina R^{101} je použitý ter-butyldimetylsilyl alebo trimetylsilyl.
11. Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, **vyznačujúce sa tým**, že skupina R^1R^2CH v polohe 5 cyklickej základnej kostry a hydroxyskupina v polohe 3 cyklickej základnej kostry stoja voči sebe navzájom vždy v polohe trans a substituent R^4 v polohe 4 a hydroxyskupina v polohe 3 cyklickej základnej kostry stoja voči sebe navzájom v polohe cis a odštiepením prípadne obsadených ochranných skupín R^{8012} alebo ochranných aminoskupín R^{902} zo zlúčenín vzorca Ia je možné získať voľné zlúčeniny.
12. Zlúčeniny podľa nároku 11 všeobecného vzorca Ib, **vyznačujúce sa tým**, že sú pripravené podľa nároku 1.
13. Zlúčeniny podľa nároku 11 alebo 12, **vyznačujúce sa tým**, že R^4 neznamená vodík.
14. Zlúčeniny podľa nároku 13, **vyznačujúce sa tým**, že majú prebytok izomérov najmenej 95%.
15. Zlúčeniny podľa jedného z nárokov 11 až 14, **vyznačujúce sa tým**, že R^{801} znamená vodík, nižší alkyl, fenyľ, fenyľalkyl alebo alkoxyalkyl (kde ide o nižšie alkyl- alebo alkoxy skupiny), alebo R^6 a R^7 tvorí spoločne väzbu a R^5 a R^{801} tvoria spoločne s uhlíkovými atómami, na ktoré sú viazané, aromatický C_6 -kruhový systém, alebo kde R^{801} spoločne s R^{901} tvoria C_3 - C_4 -alkylénový reťazec.
16. Zlúčeniny podľa nároku 11, **vyznačujúce sa tým**, že R^1 a R^2 znamenajú vždy vodík alebo spoločne stoja za metylénovou skupinou.
17. Zlúčeniny všeobecného vzorca Ib podľa nároku 12, **vyznačujúce sa tým**, že R^{101} je namiesto vodíka.

18. Zlúčeniny všeobecného vzorca Xa podľa nároku 1, **vyznačujúce sa tým**, že odstránením prípadne prítomných ochranných skupín zo zlúčenín vzorca Xa je možné získať zlúčeniny a kyslé adičné soli voľných amínov vzorca Xa, v ktorých vždy síru obsahujúci substituent v polohe 5 a hydroxyskupina v polohe 3 cyklickej základnej kostry stoja voči sebe navzájom v polohe trans a kde substituent v polohe 4 a hydroxyskupina v polohe 3 cyklickej základnej kostry stoja voči sebe navzájom vždy v polohe cis.
19. Zlúčeniny všeobecného vzorca Xa podľa nároku 18, **vyznačujúce sa tým**, že obsahujú sekundárne dusíkový atóm v cyklickej základnej kostre, ktorý je chránený ochrannou tert-butoxykarbonylovou skupinou.
20. Zlúčeniny všeobecného vzorca Xa podľa nároku 18, **vyznačujúce sa tým**, že R⁹⁰¹ znamená vodík alebo spoločne s R⁸⁰¹ tvoria C₃-C₄-alkylénový reťazec.
21. Použitie jodidu samarnatého na redukčné odsírenie alkylsulfonimidoylových zlúčenín všeobecného vzorca Xa podľa nároku 1.
22. Použitie (R_S)-4(S)-izopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro[1,2λ⁶,3]oxatiazol-2-oxidu, (S_S)-4(S)-izopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro[1,2λ⁶,3]oxatiazol-2-oxidu, (R_S)-4(R)-izopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro[1,2λ⁶,3]oxatiazol-2-oxidu a (S_S)-4(R)-izopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro[1,2λ⁶,3]oxatiazol-2-oxidu v spôsobe stereochemicky riadenej výroby azacyklických zlúčenín.
23. Použitie [S_S,N(1S)]-N-[1-[[tert-butyl(dimetylsilyl)oxy]metyl]-S-metyl-S-(4-metylfenyl)-sulfoximidu a [R_S,N(1R)]-N-[1-[[tertbutyl(dimetylsilyl)oxy]metyl]-2-metylpropyl]-S-metyl-S-(4-metylfenyl)sulfoximidu v spôsobe stereochemicky riadenej výroby azacyklických zlúčenín.