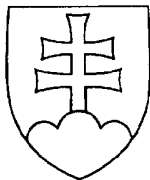


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1373-2000**
(22) Dátum podania prihlášky: **18. 3. 1999**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **4. 5. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2004**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9805898.5**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **20. 3. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 8. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **08/2001**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **3. 5. 2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/GB99/00852**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/48885**

(11) Číslo dokumentu:

283 939

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 307/20

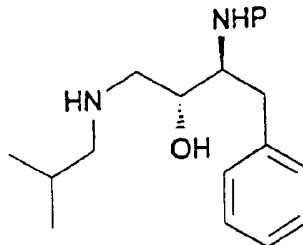
(73) Majiteľ: **GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, Middlesex, GB;**

(72) Pôvodca: **Al-Farhan Emile, Lexington, MA, US;**
Deininger David D., Cambridge, MA, US;
McGhie Stephen, Dartford, Kent, GB;
O'Callaghan John, Kemsing, Kent, GB;
Robertson Mark Stuart, Frindsbury, Kent, GB;
Rodgers Keith, Robertsbridge, East Sussex, GB;
Rout Stephen, Dartford, Kent, GB;
Singh Hardev, Dartford, Kent, GB;
Tung Roger Dennis, Cambridge, MA, US;

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

(54) Názov: **Spôsob výroby (3S)-tetrahydro-3-furyl-N-[(1S,2R)-3-(4-amino-N-izobutylbenzénsulfónamido)-1-benzyl-2-hydroxypropyl]karbamátu a medziprodukt**

(57) Anotácia:
Je opísaný spôsob výroby (3S)-tetrahydro-3-furyl-N-[(1S,2R)-3-(4-amino-izobutyl-benzénsulfónamido)-1-benzyl-2-hydroxypropyl]karbamátu, ktorý zahŕňa pri použití zlúčeniny všeobecného vzorca (A) ako východiskovej látky štyri kroky a nový medziprodukt na výrobu tejto zlúčeniny.



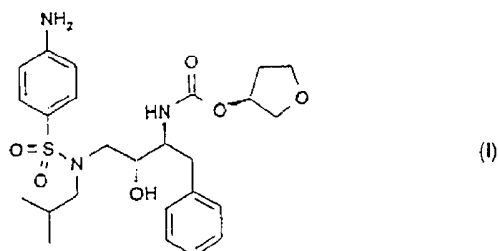
(1)

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka spôsobu syntézy (3S)-tetrahydro-3-furyl-*N*-[(1*S*,2*R*)-3-(4-amino-*N*-izobutylbenzénsulfonamido)-1-benzyl-2-hydroxypropyl]-karbamátu, ktorý bude ďalej označovaný ako zlúčenina vzorca (I), a medziproduktov na výrobu tejto zlúčeniny.

Doterajší stav techniky

Zlúčenina vzorca (I)



bola po prvý raz opísaná vo zverejnenej PCT prihláške č. WO 94/05639 v príklade 168. V súčasnosti je o zlúčeninu vzorca (I) veľký záujem ako o novú chemoterapeutickú látku pri liečení infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) a súvisiacich stavov, ako je syndróm získanej imunodeficiencie (AIDS) a demencia AIDS.

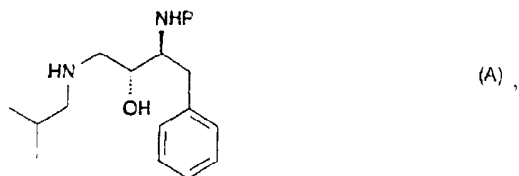
V súčasnosti je treba vyrábať veľké množstvo zlúčeniny vzorca (I) na klinické výskumy týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti zlúčeniny ako chemoterapeutickej látky na liečenie infekcií HIV.

Ideálny spôsob syntézy tejto zlúčeniny by mal poskytovať zlúčeninu vzorca (I) s vysokými výťažkami pri rozumnej rýchlosti a nízkych nákladoch s minimálnym množstvom odpadových materiálov, a ktorý by mal minimálny dopad na životné prostredie z hľadiska nakladania s odpadmi a spotrebou energie.

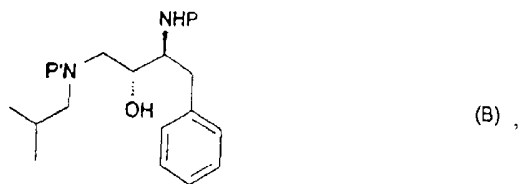
Autori vynálezu našli nový spôsob syntézy zlúčeniny vzorca (I), ktorý má oproti doteraz známym spôsobom syntézy mnoho výhod. Medzi tieto výhody patria nízke náklady, menej odpadu a efektívnejšie využitie materiálu. Nový spôsob umožňuje výhodnú prípravu zlúčeniny vzorca (I) v prevádzkovom meradle.

Spôsob syntézy zlúčeniny vzorca (I) opísaný v dokumente WO 94/05639 sa konkrétne opisuje v tomto opise v príkladoch 39A, 51A, 51B, 51C, 51D, 167 a 168. Celkový výťažok uvedený v týchto príkladoch je 33,2 % teoretického výťažku.

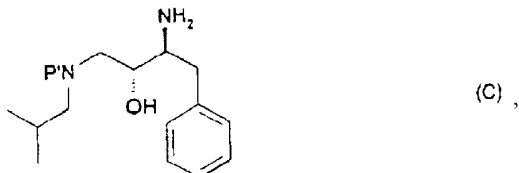
Spôsob opísaný vo WO 94/05639 zahŕňa všeobecné chránenie aminoalkoholu všeobecného vzorca (A) (príklad 39)



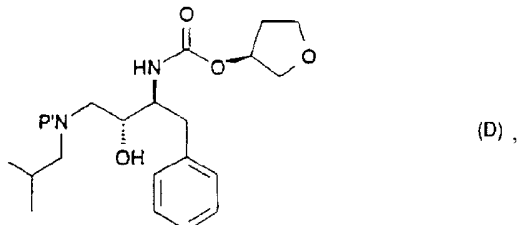
kde P znamená ochrannú skupinu, za vytvorenia zlúčeniny všeobecného vzorca (B)



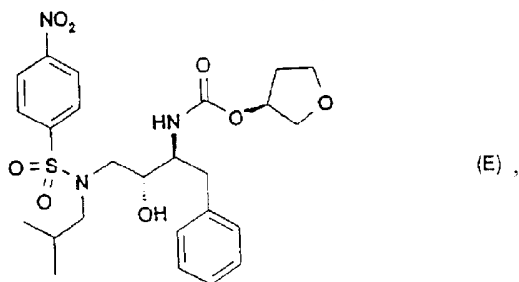
kde P a P' znamenajú vždy nezávislé ochranné skupiny; odstránenie ochranných skupín zo zlúčeniny všeobecného vzorca (B) za získania zlúčeniny všeobecného vzorca (C) (príklad 51A)



kde P' je ochranná skupina; vytvorenie hydrochloridovej soli zlúčeniny (C) (príklad 51B) a potom reakciu s *N*-imidazolyl-(*S*)-tetrahydrofuryl-karbamátom všeobecného vzorca (D) (príklad 51C)



kde P' je ochranná skupina; odstránenie ochrannej skupiny zo zlúčeniny všeobecného vzorca (D) (príklad 51D), kde P' je ochranná skupina, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca (D), kde P' je H (príklad 51E); a naviazanie získaného sekundárneho amínu na zlúčeninu všeobecného vzorca (D) na *p*-nitrofenylsulfonylovú skupinu za získania zlúčeniny vzorca (E) (príklad 167)



ktorá sa potom redukuje za získania zlúčeniny vzorca (I) (príklad 168).

Spôsob opísaný v dokumente WO 94/05639 na výrobu zlúčeniny vzorca (I) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (A) teda zahŕňa celkom šesť jednotlivých stupňov:

1. naviazanie ochrannej skupiny,
2. odstránenie ochrannej skupiny,
3. reakcia získanej zlúčeniny s aktivovanou tetrahydrofuranolovou skupinou,
4. odstránenie ochrannej skupiny,
5. reakcia s *p*-nitrofenylsulfonylovou skupinou, a
6. redukcia získanej zlúčeniny za vytvorenia zlúčeniny vzorca (I).

Teraz sa našiel nový spôsob, ktorým je možné vyrobiť zlúčeninu vzorca (I) vo výrobnom meradle z rovnakého východiskového medziproduktu, zlúčeniny všeobecného

vzorca (A), len v štyroch jednotlivých stupňoch namiesto šiestich. Navyše k výhodám spojených s menším počtom výrobných krokov, ako je úspora času a nákladov, znižuje zlepšený spôsob počet vytvorených odpadových produktov. Navyše sa môže získať produkt s vyšším výťažkom, približne 50 % teoretického výťažku.

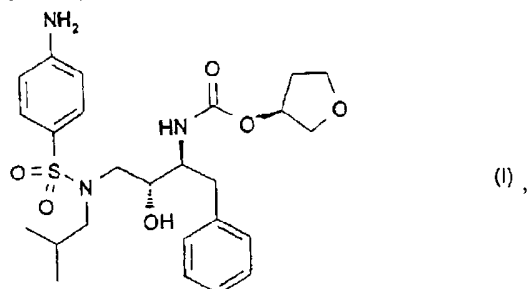
Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je spôsob výroby zlúčeniny vzorca (I), t. j. (3*S*)-tetrahydro-3-furyl-*N*-[(1*S*,2*R*)-3-(4-amino-*N*-izobutylbenzén-sulfónamido)-1-benzyl-2-hydroxypropyl]karbamátu, ktorý zahŕňa nasledujúce kroky konverzie zlúčeniny všeobecného vzorca (A):

1. reakciu zlúčeniny vzorca (A) s *p*-nitrofenylsulfonylovou skupinou,
2. odstránenie ochranné skupiny zo získanej zlúčeniny,
3. reakciu získanej zlúčeniny s derivátom tetrahydrofuranolu,
4. redukciu získanej zlúčeniny za vytvorenia zlúčeniny vzorca (I).

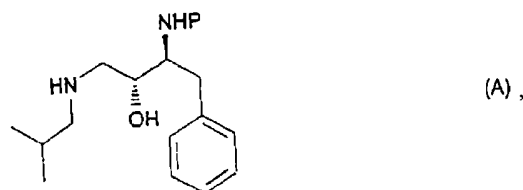
Za ideálnych podmienok sa uskutoční príprava a reakcia tetrahydrofuranolového derivátu so zlúčeninou získanou v kroku 2. v jednom stupni.

Jedným z uskutočnení predkladaného vynálezu je teda spôsob výroby zlúčeniny vzorca (I)



ktorý zahŕňa nasledujúce kroky:

- i) uskutoční sa reakcia *p*-nitrofenylsulfonylovej skupiny so zlúčeninou všeobecného vzorca (A)



kde skupina P znamená ochrannú skupinu aminoskupiny;

- ii) odstráni sa ochranná skupina zo zlúčeniny získanej v kroku i);
- iii) uskutoční sa reakcia zlúčeniny získanej v kroku ii) s tetrahydrofuryloxykarbonylovou skupinou; alebo reakcia zlúčeniny získanej v kroku ii) s fosgénom alebo ekvivalentnou zlúčeninou, a uskutoční sa reakcia získaného medziproduktu s (*S*)-tetrahydro-3-furanolom; a
- iv) redukuje sa zlúčenina získaná v kroku iii) za vytvorenia zlúčeniny vzorca (I).

Ochranná skupina P v zlúčenine všeobecného vzorca (A) je výhodne ochranná skupina aminoskupiny, zvolená z alkyl-, aryl-, benzyl- alebo heterylkarbamátov, alkyl- alebo arylamidov alebo silylových skupín. Najvýhodnejšia skupina P je *tert*-butylkarbamát.

Krok i) sa výhodne uskutočňuje reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (A) s *p*-nitrofenylsulfonylhalogenidom, výhodne *p*-nitrobenzénsulfonylchloridom, vo vhod-

nom rozpúšťadle zvolenom z ketónu, ako je acetón, esteru, ako je etylacetát, éteru, ako je dietyléter, amínu, ako je trietylamín, amidu, ako je dimetylformamid alebo dimetylacetamid, chlórovaného rozpúšťadla, ako je dichlórmetán a iných rozpúšťadiel, ako je acetonitril alebo toluén alebo ich zmesi. Reakcia sa výhodne uskutočňuje pri teplote v rozmedzí od približne 30 °C do teploty varu pod spätným chladičom, výhodne v rozmedzí teplôt 70 až 90 °C, s dimetylacetamidom alebo toluénom ako rozpúšťadlom.

Krok ii) sa výhodne uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle zvolenom z alkoholu, ako je etanol, esteru, ako je etylacetát, éteru, ako je dietyléter, chlórovaného rozpúšťadla, ako je dichlórmetán a iných rozpúšťadiel, ako je acetonitril alebo toluén alebo ich zmesi. V ideálnom prípade sa reakcia uskutočňuje zmiešaním roztoku, napríklad etanolového alebo toluénového roztoku získanej zlúčeniny z kroku i) s kyselinou alebo bázou, napríklad s minerálnou kyselinou, ako je kyselina chlorovodíková alebo plyný chlorovodík. V ideálnom prípade sa reakcia uskutočňuje pri teplote v rozmedzí približne 50 °C až teplote varu pod spätným chladičom s kyselinou chlorovodíkovou. Reakcia sa výhodne uskutočňuje pri atmosférickom tlaku.

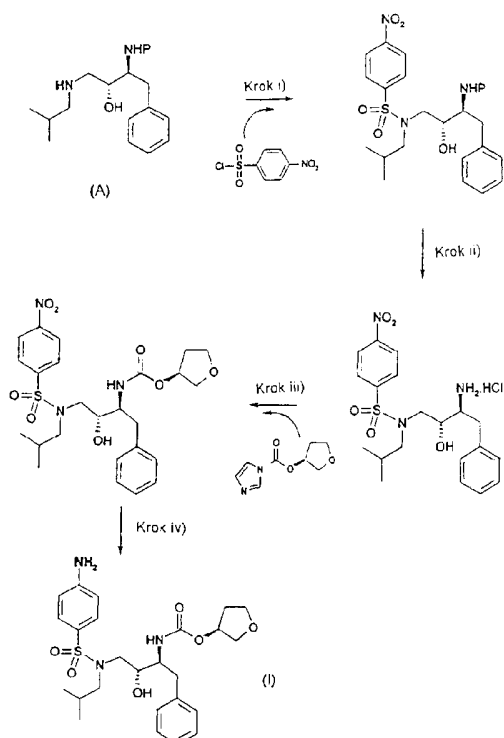
Produkt z kroku ii) sa výhodne kryštalizuje ako solvát, výhodne etanolát, pričom rozpúšťadlo sa potom odstráni sušením. Tak možno dosiahnuť výhodné výťažky.

Produkt zo stupňa ii), hydrochlorid (2*R*,3*S*)-*N*-(3-amino-2-hydroxy-4-fenyl-butyl)-*N*-izobutyl-4-nitrobenzén-sulfónamidu a jeho solváty sú nové zlúčeniny a sú predkladané ako medziprodukty podľa vynálezu.

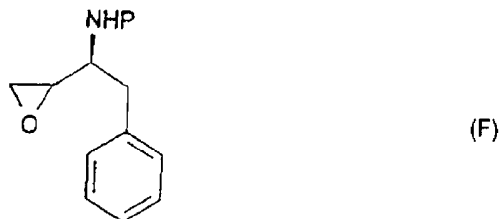
Krok iii) sa výhodne uskutoční reakciou zlúčeniny získanej v kroku ii) s tetrahydrofuryloxykarbonylovou skupinou (vyrobenou napríklad reakciou (*S*)-tetrahydro-3-furanolu s 1,1'-karbonyldiimidazolom, chlórformiátom alebo fosgénom), alebo reakciou zlúčeniny získanej v kroku ii) s fosgénom, alebo ekvivalentnou reakciou za získania izokyanátového medziproduktu, ktorý potom môže reagovať s (*S*)-tetrahydro-3-furanolom alebo jeho prekursorom. Vhodné rozpúšťadlo sa môže zvoliť z esteru, ako je etylacetát, amidu, ako je dimetylformamid, chlórovaného rozpúšťadla, ako je dichlórmetán a iných rozpúšťadiel, ako je acetonitril alebo toluén alebo ich zmesi. V ideálnom prípade sa reakcia uskutočňuje v jednom kroku reakciou (*S*)-tetrahydro-3-furanolu s 1,1'-karbonyldiimidazolom a zlúčeniny z kroku ii) v etylacetáte pri teplote v rozmedzí od približne 50 °C do teploty varu pod spätným chladičom. Reakcia sa výhodne uskutočňuje pri atmosférickom tlaku.

Krok iv) sa výhodne uskutočňuje zmiešaním zlúčeniny získanej v kroku iii) s redukčným činidlom, napríklad katalyzátorom na báze ušľachtileho kovu, ako je paládium, v atmosfére vodíka, vo vhodnom rozpúšťadle zvolenom z alkoholu, ako je etanol alebo izopropanol, ketónu, ako je acetón, esteru, ako je etylacetát, amidu, ako je dimetylformamid a iných rozpúšťadiel, ako je tetrahydrofuran alebo ich zmesi. V ideálnom prípade sa reakcia uskutočňuje v alkohole, ako je izopropanol, s katalytickým množstvom 5 alebo 10 % paládia na uhlíkovom nosiči pri 0 °C až 60 °C v atmosfére vodíka.

Nasledujúca schéma znázorňuje spôsob podľa vynálezu a je uvedená len na ilustráciu a nemá obmedzovať rozsah vynálezu.



Zlúčeniny všeobecného vzorca (A) sa môžu vyrobiť otvorením kruhu v zlúčenine všeobecného vzorca (F)



prídavkom izobutylamínu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (F) sú v danej oblasti techniky známe a môžu sa vyrobiť spôsobmi opísanými v Tetrahedron Letters (1995), 36 (19), 3317 až 3320 a Tetrahedron Letters (1995), 36 (31), 5453 až 5456.

Aby bolo možné lepšie porozumieť vynálezu, sú len na ilustráciu uvedené nasledujúce príklady.

Príklady uskutočnenia vynálezu

V medziproduktoch a príkladoch sa používajú nasledujúce termíny, pokiaľ nie je uvedené inak:

Všetky teploty sú v °C. Spektrá protónovej magnetickej rezonancie (¹H-NMR) boli zaznamenané pri 400, 500 MHz, chemické posuny sa uvádzajú v ppm vzhľadom na Me₄Si, použitom ako vnútorný štandard, a sú uvádzané ako singlety (s) dublety (d), dublety dubletov (dd), triplet (t), kvartety (q) alebo multiplety (m). V textoch sa používajú nasledujúce skratky: THF = tetrahydrofúrán, EtOH = etanol, DMA = dimetylacetamid, TEA.HCl = hydrochlorid trietylaminu.

Príklad 1

(1*S*,2*R*)-*tert*-Butyl-*N*-[1-benzyl-2-hydroxy-3-(izobutylamino)propyl]karbamát (127,77 g, 379,7 mmol) sa zahrieva v toluéne (888 ml) na 80 °C a pridá sa trietylamin (42,6 g, 417,8 mmol). Zmes sa zahrieva na 90 °C a v prie-

behu 30 minút sa pridá roztok *p*-nitrobenzénsulfonylchloridu (94,3 g, 425,4 mmol) v toluéne (250 ml) a zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny. Získaný roztok nosylovaného medziproduktu {(1*S*,2*R*)-*tert*-butyl-*N*-[1-benzyl-2-hydroxy-3-(*N*-izobutyl-4-nitrobenzénsulfónamido)-propyl]karbamátu} sa potom ochladí na 80 °C. Roztok sa udržiava pri teplote približne 80 °C a v priebehu 20 minút sa pridá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (31,4 ml, 376,8 mmol). Zmes sa zahrieva k varu pod spätným chladičom (približne 86 °C) a pri tejto teplote sa udržiava 1 hodinu, a potom sa pridá ďalšia koncentrovaná kyselina chlorovodíková (26,4 ml, 316,8 mmol). Rozpúšťadlo (zmes vody a toluénu) sa z reakčnej zmesi odstráni azeotropnou destiláciou (celkový objem odstráneného rozpúšťadla približne 600 ml) a získaná suspenzia sa ochladí na 70 až 75 °C. Pridá sa denaturovaný etanol (600 ml) a roztok sa ochladí na 20 °C. Zmes sa ďalej ochladí na približne 10 °C a vytvorená zrazenina sa izolovala filtráciou, premyla sa denaturovaným etanolom (50 ml) a sušila pri teplote približne 50 °C vo vákuu počas približne 12 hod., za získania hydrochloridu (2*R*,3*S*)-*N*-(3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)-*N*-izobutyl-4-nitrobenzénsulfónamidu (160 g; 73 %-ný teoretický výťažok opravený na uskutočnené stanovenie).

NMR: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8,37 (2H, d, *J* = 9 Hz), 8,16 (NH₃⁺, s), 8,06 (2H, d, *J* = 9 Hz), 7,31 (5H, m), 5,65 (1H, d, *J* = 5 Hz), 3,95 (1H, m), 3,39 (2H, m), 2,95 (5H, m), 1,90 (1H, m), 0,77 (6H, dd, *J* = 21 Hz a 6 Hz).

1,1'-Karbonyldiimidazol (27,66 kg, 170,58 mol) sa pridá k etylacetátu (314,3 kg) počas miešania, čím vznikol 3-(*S*)-tetrahydrofurylimidazol-1-karboxylát. V priebehu 30 minút sa pridá (*S*)-3-hydroxytetrahydrofúrán (157 kg, 178,19 mol), premyl sa etylacetátom (9,95 kg), a potom sa zmes mieša ďalšiu hodinu. Pridá sa hydrochlorid (2*R*,3*S*)-*N*-(3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)-*N*-izobutyl-4-nitrobenzénsulfónamidu (65,08 kg, 142,10 mol) a zmes sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom približne 22 hodín. Roztok sa mierne ochladí a pridá sa denaturovaný etanol (98 l). Roztok sa mieša pri 60 °C 10 minút, potom sa ochladí a produkt sa nechá kryštalizovať. Zmes sa ochladí na <10 °C a mieša 2 hodiny. Produkt sa izoloval filtráciou, premyl denaturovaným etanolom (33 l) a sušil pri teplote približne 50 °C vo vákuu za získania (3*S*)-tetrahydro-3-furyl-*N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-(*N*-izobutyl-4-nitrobenzénsulfónamido)propyl]karbamátu s 82 % teoretického výťažku.

NMR: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8,38 (2H, d, *J* = 9 Hz), 8,06 (2H, d, *J* = 9 Hz), 7,20 (6H, m), 5,02 (1H, d, *J* = 5 Hz), 4,94 (1H, m), 4,35 (EtOH, široký s), 3,71 (EtOH, q), 3,65 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,51 (2H, široký m), 3,40 (2H, m), 3,15 (1H, dd, *J* = 8 Hz a 14 Hz), 3,07 (1H, dd, *J* = 8 Hz a 15 Hz), 2,94 (2H, m), 2,48 (1H, m), 2,06 (1H, m), 1,97 (1H, m), 1,78 (1H, m), 1,05 (EtOH, t), 0,83 (6H, dd, *J* = 7 Hz a 16 Hz).

Produkt z opísaného kroku (80,0 g, 149,4 mmol) sa hydrogenoval v izopropanole (880 ml) s 5 % paládiom na uhlí (16 g mokrej pasty) a pri tlaku vodíka (približne 0,05 až 15 MPa) pri 25 až 50 °C približne 5 hodín. Zmes sa ochladila a katalyzátor sa odstránil odfiltráciou. Roztok sa destiloval na objem približne 320 ml a potom sa pridala voda (80 ml). Tento roztok sa rozdelil kvôli kryštalizácii na dve časti.

K polovici získaného roztoku sa pridalo odfarbovacie aktívne uhlie (2 g), zmes sa miešala pri teplote približne 32 °C 4 hodiny, a potom sa prefiltrovala. Filtračný koláč sa premyl izopropanolom (20 ml), potom sa pridala ďalšia vo-

da (40 ml). Roztok sa zaočkoval na indukciu kryštalizácie a miešal sa 4 hodiny. Získaná kaša sa ochladila na približne 20 °C a produkt sa izoloval filtráciou a premyl zmesou 1 : 4 izopropanol/voda (120 ml). Produkt sa sušil pri približne 50 °C vo vákuu približne 12 hodín za poskytnutia (3*S*)-tetrahydro-3-furyl-*N*-[(1*S*,2*R*)-3-(4-amino-*N*-izobutyl-benzénsulfónamido)-1-benzyl-2-hydroxypropyl]karbamátu (30,3 g; 80 % teoretického výťažku).

NMR: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7,39 (2H, d, *J* = 9 Hz), 7,18 (6H, m), 6,60 (2H, d, *J* = 9 Hz), 6,00 (2H, s), 4,99 (1H, d, *J* = 6 Hz), 4,93 (1H, ddt), 3,64 (5H, m), 3,34 (1H, m), 3,28 (1H, dd, *J* = 14 Hz a 3 Hz), 3,01 (1H, *J* = 14 Hz a 3 Hz), 2,91 (1H, m), 2,66 (2H, m), 2,50 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,94 (1H, m), 1,78 (1H, m), 0,81 (6H, dd, *J* = 16 Hz a 7 Hz). *m/z*: 506,2 (*M* + *H*⁺).

Príklad 2

Alternatívna výroba hydrochloridu (2*R*,3*S*)-*N*-(3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)-*N*-izobutyl-4-nitrobenzénsulfónamidu

(1*S*,2*R*)-*tert*-Butyl-*N*-[1-benzyl-2-hydroxy-3-(izobutyl-amino)propyl]karbamát (212,1 kg, 630,36 mol) sa miešal v dimetylacetamide (259,1 kg) pri 40 °C a pridala sa trietylamín (70,9 kg, 700,66 mol). V priebehu 2 hodín a 35 minút sa pridala roztok *p*-nitrobenzénsulfónylchloridu (153,6 kg, 693,08 mol) v tetrahydrofuráne (205,3 kg) a zmes sa miešala ďalšiu hodinu za udržiavania reakčnej teploty na 40 °C. Zmes sa ochladila na 30 °C a k získanému roztoku sa pridala voda (1079 l). Roztok sa potom ochladil na 25 °C. Zmes sa miešala 1 hodinu, potom sa produkt izoloval filtráciou, premyl vodou (332 l) a potom denaturovaným etanolom (664 l) za poskytnutia vlhkého (1*S*,2*R*)-*tert*-butyl-*N*-[1-benzyl-2-hydroxy-3-(*N*-izobutyl-4-nitrobenzénsulfónamido)propyl]karbamátu (618 kg).

NMR: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8,36 (2H, d, *J* = 9 Hz), 8,05 (2H, d, *J* = 9 Hz), 7,18 (5H, m), 6,67 (1H, d, *J* = 9 Hz), 5,02 (1H, široký s), 3,63 (3H, široký m), 3,63 (EtOH, široký s), 3,58 (THF, široký m), 3,44 (EtOH, q), 3,10 (2H, m), 2,93 (2H, m), 2,93 (DMA, s), 2,78 (DMA, s), 2,48 (1H, m), 1,97 (1H, m), 1,95 (DMA, s), 1,74 (THF, m), 1,23 (9H, s), 1,18 (TEA.HCl, t), 1,05 (EtOH, t), 0,82 (6H, dd, *J* = 6 Hz a 12 Hz).

Vlhký produkt z uvedeného stupňa (602,5 kg, 423,9 mol, upravené na obsah rozpúšťadla) sa miešal v denaturovanom etanole (1646 l) a pridala sa koncentrovaná kyselina chlorovodíková (104,6 kg). Zmes sa zahrievala na teplotu varu pod spätným chladičom a udržiavala pri tejto teplote 3 hodiny. Roztok sa potom ochladil na približne 35 °C a zaočkoval sa, potom sa ďalej chladil na -5 °C na ukončenie kryštalizácie. Produkt sa izoloval filtráciou, premyl denaturovaným etanolom (221,7 l) a sušil pri teplote približne 50 °C vo vákuu počas približne 6 hodín za získania hydrochloridu (2*R*,3*S*)-*N*-(3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)-*N*-izobutyl-4-nitrobenzénsulfónamidu (153,8 kg; 80 % teoretického výťažku).

NMR: ¹N NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8,37 (2H, d, *J* = 9 Hz), 8,18 (NH₃⁺, s), 8,06 (2H, d, *J* = 9 Hz), 7,31 (5H, m), 5,63 (1H, d, *J* = 5 Hz), 3,93 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,39 (1H, dd, *J* = 4 Hz a 15 Hz), 3,06 (2H, m), 2,98 (1H, m), 2,87 (2H, m), 1,90 (1H, m), 0,77 (6H, dd, *J* = 21 Hz a 6 Hz).

Produkt z uvedeného stupňa môže byť použitý na vytvorenie zlúčeniny vzorca (I) podobným spôsobom, ako bolo opísané v príklade 1.

Príklad 3

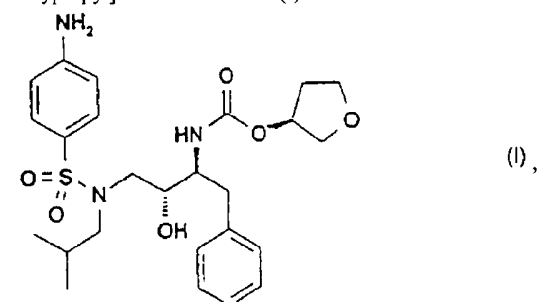
Alternatívny spôsob výroby hydrochloridu (2*R*,3*S*)-*N*-(3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)-*N*-izobutyl-4-nitrobenzénsulfónamidu

(1*S*,2*R*)-*tert*-Butyl-*N*-[1-benzyl-2-hydroxy-3-(*N*-izobutyl-4-nitrobenzénsulfónamido)propyl]karbamát (18 kg, 34,5 mmol; vyrobený podobným spôsobom, ako bolo opísané v príklade 2) sa sušil, potom sa miešal v etylacetáte (62,6 kg) pri 15 °C. Zmesou sa prebublával plyný chlorovodík (približne 9 kg) a reakčná zmes sa miešala pri teplote nižšej než 40 °C približne 4 hodiny. Reakčná zmes sa ochladila na približne 5 °C. Produkt sa izoloval filtráciou, premyl studeným etylacetátom (20 l), potom metyl-*tert*-butyléterom (37,8 l), a sušil pri teplote približne 50 °C vo vákuu približne 12 hodín za poskytnutia hydrochloridu (2*R*,3*S*)-*N*-(3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)-*N*-izobutyl-4-nitrobenzénsulfónamidu (13,6 kg; 86 % teoretického výťažku).

Produkt z uvedeného kroku môže byť použitý na výrobu zlúčeniny vzorca (I) podobným spôsobom, ako bolo opísané v príklade 1.

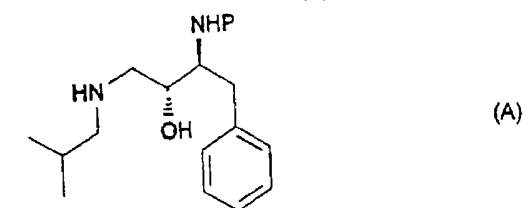
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob výroby (3*S*)-tetrahydro-3-furyl-*N*-[(1*S*,2*R*)-3-(4-amino-*N*-izobutyl-benzénsulfónamido)-1-benzyl-2-hydroxypropyl]karbamátu vzorca (I)



v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje nasledujúce kroky:

i) uskutočniť sa reakcia *p*-nitrofenylsulfonylovej skupiny so zlúčeninou všeobecného vzorca (A)



kde skupina P znamená ochrannú skupinu aminoskupiny; ii) odstrániť sa ochranná skupina zo zlúčeniny získanej v kroku i); iii) uskutočniť sa reakcia zlúčeniny získanej v kroku ii) s tetrahydrofuryloxykarbonylovou skupinou; alebo reakcia zlúčeniny získanej v kroku ii) s fosgénom alebo ekvivalentnou zlúčeninou, a uskutočniť sa reakcia získaného medziproduktu s (*S*)-tetrahydro-3-furanolom; a iv) redukuje sa zlúčenina získaná v kroku iii) za vytvorenia (3*S*)-tetrahydro-3-furyl-*N*-[(1*S*,2*R*)-3-(4-amino-*N*-izobutyl-benzénsulfónamido)-1-benzyl-2-hydroxypropyl]karbamátu vzorca (I).

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ako ochranná skupina P v zlúčenine všeobecného

ho vzorca (A) sa použije alkyl-, aryl-, benzyl- alebo heterokarbamát, alkyl- alebo arylamid alebo silylová skupina.

3. Spôsob podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ako ochranná skupina P v zlúčenine všeobecného vzorca (A) sa použije *tert*-butylkarbamát.

4. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ako *p*-nitrofenylsulfonylová skupina v kroku i) sa použije *p*-nitrofenylsulfonylhalogenid.

5. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že krok i) sa uskutočňuje v dimetylacetamide alebo toluéne.

6. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že krok ii) sa uskutočňuje v etanole alebo toluéne.

7. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že produkt z kroku ii) sa kryštalizuje ako solvát.

8. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že krok iii) sa uskutočňuje reakciou (*S*)-tetrahydro-3-furanolu s 1,1'-karbonyldiimidazolom a produktom z kroku ii) v jednom stupni.

9. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že krok iii) sa uskutočňuje v etylacetáte.

10. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že krok iv) sa uskutočňuje pôsobením paládia v atmosfére vodíka na produkt z kroku iii).

11. Spôsob podľa nároku 10, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že krok iv) sa uskutočňuje v izopropanole.

12. Medziprodukt, ktorým je hydrochlorid (2*R*,3*S*)-*N*-(3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)-*N*-izobutyl-4-nitrobenzénsulfónamidu a jeho solváty na výrobu (2*R*,3*S*)-*N*-(3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)-*N*-izobutyl-4-nitrobenzénsulfónamidu vzorca (I) spôsobom podľa nároku 1.

Koniec dokumentu
