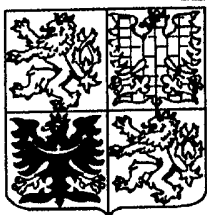


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 130-96

(13) A3

6(51)

C 07 D 263/52

C 07 D 405/06

C 07 D 303/36

C 07 D 241/04

(22) 11.07.94

(32) 16.07.93

(31) 93/092627

(33) US

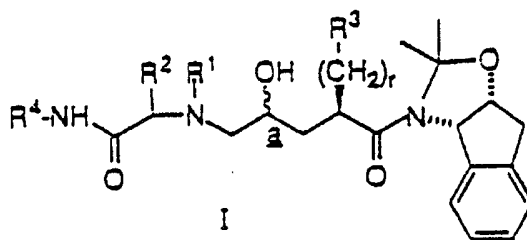
(40) 12.06.96

(71) MERCK & CO. INC., Rahway, NJ, US;

(72) Askin David, Warren, NJ, US;
Reider Paul, Westfield, NJ, US;
Rossen Kai, Westfield, NJ, US;
Varsolova Richard J., Scotch Plains, NJ, US;
Wells Kenneth M., Somerville, NJ, US;

(54) Způsob výroby inhibitorů HIV-proteázy
a meziprodukty k provádění tohoto postupu

(57) Způsob výroby meziproduktů pro výrobu inhibitorů HIV-proteázy obecného vzorce I, v němž obecné symboly mají specifický význam. Tyto látky je možno použít pro výrobu inhibitorů HIV-proteázy, které jsou cennými látkami pro léčení infekcí virem lidské imunodeficiency HIV a na základě této infekce vzniklého syndromu AIDS. Součástí řešení tvoří také získané meziprodukty.



č.j.	023142
DOŠLO	28. III. 96
URAD FRONTS OVĚHO VLASTNOSTI PŘÍL.	

- 1 -

Způsob výroby meziproductů pro výrobu inhibitorů HIV-
-proteázy a příslušné meziproducty

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby inhibitorů HIV-proteázy, pro niž je kódem virus lidské imunodeficiency, HIV. Tyto látky je možno použít při prevenci a léčeni infekce HIV a k léčeni AIDS. Vynález se rovněž týká meziproductů, vhodných pro použití při tomto postupu.

Dosavadní stav techniky

Retrovirus, označovaný jako virus lidské imunodeficiency, HIV, je původcem komplexního onemocnění, při němž dochází k postupné destrukci imunitního systému a který se označuje jako syndrom získané deficiencie imunitního systému AIDS. Kromě destrukce imunitního systému vede tento syndrom k degeneraci centrálního i periferního nervového systému. Dříve byl tento virus označován LAV, HTLV-III nebo ARV. Společnou vlastností replikace retroviru je rozsáhlé posttranslační zpracování prekursorových polyproteinů proteázou, pro niž je kódem virus za vzniku úplných bílkovin viru, nezbytných také pro jeho funkci. Inhibice tohoto postupu zabrání produkci infekčního viru. Například v publikaci Kohl N. E. a další, Proc. Natl. Acad. Sci, 85, 4686, 1988 se prokazuje, že při inaktivaci proteázy, pro niž je kódem HIV, dochází k produkci nezralých, neinfekčních částic viru. Tyto výsledky naznačují, že inhibice proteázy HIV by mohlo být vhodnou metodou pro léčeni AIDS a pro prevenci nebo léčeni infekce HIV.

Nukleotidový řetězec HIV obsahuje v jednom z otevřených čtecích rámců gen pol, jak je popsáno v publikaci Ratner L.

a další, Nature, 313, 277, 1985. Homologie řetězce aminokyseliny dokazuje, že řetězec pol je kódem pro reverzní transkriptázu, endonukleázu a proteázu HIV podle publikaci Toh H. a další, EMBO J. 4, 1267, 1985, Power M. D. a další, Science, 231, 1567, 1986, a Pearl L. H. a dalším Nature 329, 351, 1987. Sloučeniny, které je možno vyrobit z nových meziproduktů, včetně sloučeniny L-735 524, popsané v příkladu 11, jsou inhibitory HIV proteázy a byly popsány v evropské patentové přihlášce č. 541 168, zveřejněné 12. května 1993.

Až dosud byla sloučenina L-735 524 a také příbuzné látky připravována dvanáctistupňovým postupem, při němž se vychází z dihydro-5(S)-hydroxymethyl-3(2H)-furanonu, chráněného na hydroxylové skupině. Tato látka se alkyluje, alkoholová acyklová skupina na alkylovaném furanonu se nahradí piperidinovou skupinou a produkt se hydrolyzuje za otevření furanonového kruhu na hydroxykyselinu, která se pak naváže na 2(R)-hydroxy-1(S)-aminoindan. Uvedený postup byl popsán v EP 541 168. Postup, prováděný ve 12 stupních je velmi náročný na čas a velmi pracný a vyžaduje použití velkého množství nákladných reakčních činidel včetně nákladné výchozí látky. Bylo by tedy žádoucí navrhnout postup, prováděný v menším počtu reakcí s menším počtem reakčních činidel, hospodárnější a méně náročný na čas.

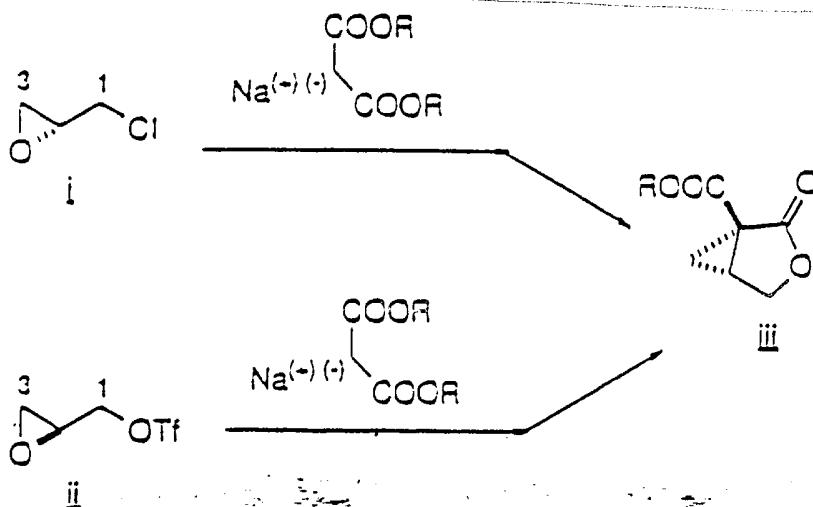
V EPO 541 168 je rovněž popsán modifikovaný postup pro výrobu L-735 524 a příbuzných látek. Postup je založen na diastereoselektivní alkylaci enolátu, odvozeného od N-(2(R)-hydroxy-1(S)-indan-N,O-isopropylidenyl)-3-fenylpropanamidu, při níž byl tříuhlíkový zbytek v poloze 3 až 5 zaveden jako allylová skupina a později oxidoval. I tento postup však obsahuje určité obtíže: a) je zapotřebí čtyř stupňů pro zavedení glycidylového fragmentu, obsahujícího 3 atomy uhlíku, b) při provádění postupu je nutno užít vysoce toxický oxid osmičelý a c) při dihydroxylaci se dosahuje velmi nízké diastereoselektivnosti. Bylo by tedy žádoucí

navrhnout postup, jímž by bylo možno zavést přímo zbytek s obsahem 3 uhlíkových atomů ve správném chirálním oxidovaném tvaru.

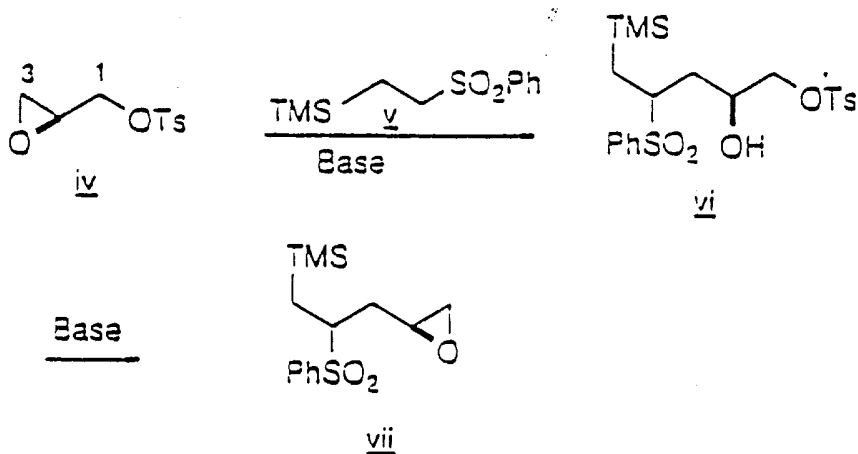
Mimoto byla syntéza chirálního piperazinu jako meziprojektu uskutečněna z kyseliny 2-pyrazinkarboxylové v 6 stupních, přičemž současně bylo nutno použít nákladných reakčních činidel, jako BOC-ON a EDC. Bylo by tedy žádoucí navrhnout kratší cestu pro výrobu piperazinového meziprojektu bez použití nákladných reakčních činidel.

Z literatury je známo několik příkladů kondenzace stabilizovaných karbaniontů s glycidolem a jeho deriváty, aktivovanými nebo neaktivovanými, avšak není znám žádný postup pro přímou výrobu nového epoxidu s dobrým výtěžkem, jak je popsáno v publikaci Hanson R. M., Chem. Rev., 1991, 91, 437 - 475. V případě aktivovaných glycidolových derivátů a nukleofilních uhlíkových sloučenin jde patrně o nežádoucí "dvojitou" adici nukleofilu na epoxidový produkt.

Byla již uskutečněna kondenzace stabilizovaných karbaniontů s aktivovanými neracemickými glycidolovými deriváty. Například malonátový anion byl navázán jak na racemický epichlorhydrin i, tak na neracemický glycidyltrifluoracetát ii za vzniku cyklopropylaktonu iii, postup je popsán v publikacích Pirrung M. C. a další, Helvetica Chimica Acta, 1989, 72, 1301 - 1310 a Burgess K. a další, J. Org. Chem. 1992, 57, 5931 - 5936. V tomto případě tedy epoxid jako meziprojekt musí být podroben další reakci k získání cyklopropylového kruhového systému. V případě sloučeniny i probíhá počáteční reakce s malonátovým aniontem na epoxidovém konci v poloze 3, kdežto v případě sloučeniny ii dochází k počáteční reakci v poloze 1 v místě zbytku kyseliny trifluoroctové.



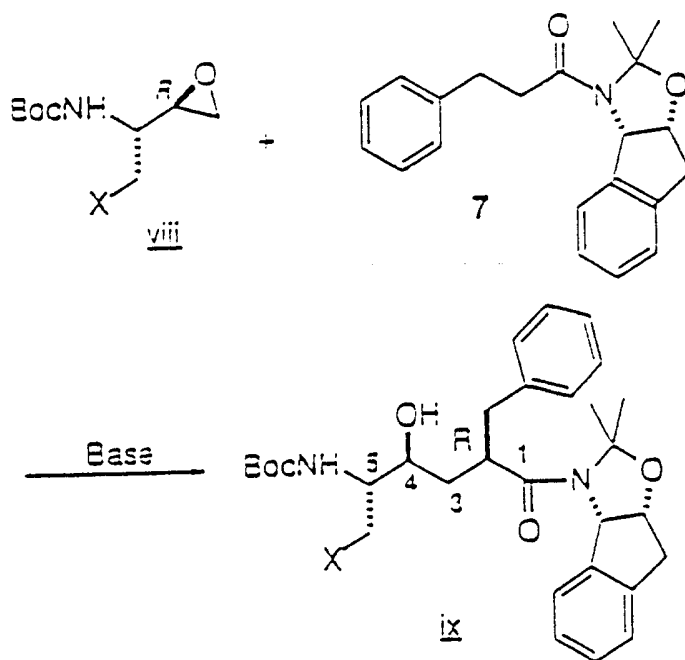
Obdobným příkladem je reakce sulfonem stabilizovaného karbaniontu, odvozeného od sloučeniny **v** s glycidyltosylátem **iv** za vzniku hydroxytosylátu **vi** podle publikace Baldwin J.E. a další, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1992, 1249 - 1251. V tomto případě, přestože dvojitá adice karbaniontu není hlavním problémem, je zapotřebí přídatného stupně k převedení meziproductu, hydroxytosylátu **vi** na požadovaný výsledný epoxid **vii**.



Obdobně není dosud v literatuře známé, že by bylo možno uskutečnit selektivní adici dusíkových nukleofilních

sloučenin na aktivované glycidyllové deriváty s dobrým výtěžkem bez problematické dvojité adice.

Je také známa kondenzace amidolátů, odvozených od N-(2(R)-hydroxy-1(S)-indan-N,N-isopropylidenyl)-3-fenylpropanamidu 7 působením chráněných alfa-aminoepoxidů viii za vzniku požadovaných meziproductů, isosterů hydroxyethylendipeptidu ix s vysokým stupněm řízení prostorového uspořádání pro C₂(R)-stereocentrum, jak bylo popsáno v publikaci Askin D. a další, J. Org. Chem., 1992, 57, 2771 - 2773 a v US patentovém spisu č. 5 169 952 (Askin D. a další). Po hydrolýze se získají inhibitory, hydroxyethylendipeptidy, zbavené ochranných skupin.

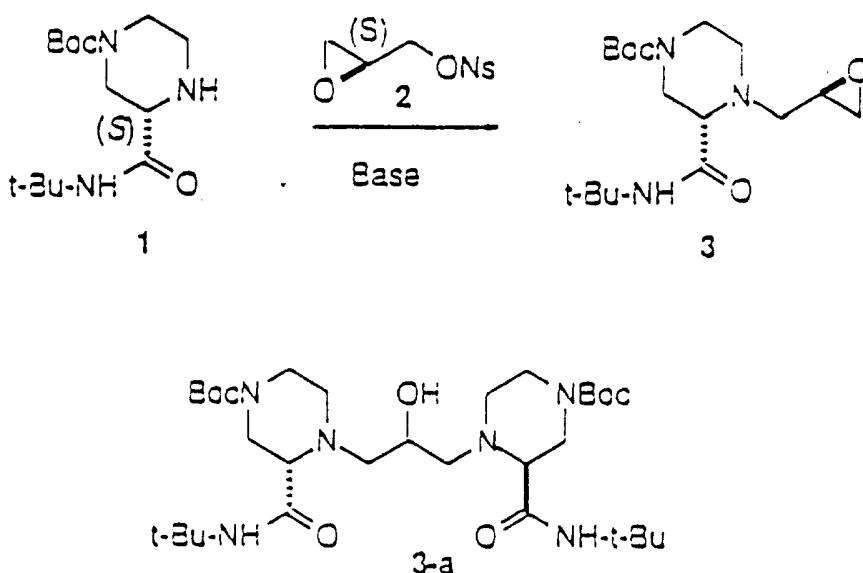


Dělení kyseliny 2-piperazinkarboxylové pomocí (+)-CSA je známé například z publikace Felder E. a další, Helvetica Chim. Acta, 1960, 43, 888. Avšak příklady dělení piperazinamidů dosud nebyly v literatuře uvedeny.

Vynález si klade za úkol navrhnout výhodnější postup pro výrobu inhibitorů HIV-proteázy, zejména L-735 524 bez použití toxických reakčních činidel, jako oxidu osmičelého nebo nákladných materiálů, jako (S)-(+)-dihydro-5-(hydroxymethyl)-2(3H)-furanonu.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří nový syntetický způsob výroby aminoepoxidových meziproductů, například sloučeniny vzorce 3, meziproducty jsou použitelné pro syntézu inhibitorů HIV-proteázy. V jednom z možných provedení se uvede do reakce nukleofilní amin vzorce 1 s aktivovaným glycidolovým derivátem, například 2(S)-glycidylsulfátem 2 za vzniku epoxidu vzorce 3 s dobrým výtěžkem. Výsledek reakce je neočekávaný vzhledem k tomu, že bylo možno očekávat, že epoxid vzorce 3 bude za reakčních podmínek ještě dále reagovat za vzniku velkého množství dimerního produktu 3-a při snížení výtěžku vlastního epoxidu vzorce 3.



Podle dalšího provedení vynálezu se uvede do reakce nukleofilní amin s neracemickým glycidolem s následným působením tosylchloridu TsCl a pak base za vzniku aminoepoxidu jako požadovaného meziproductu.

Podle dalšího možného provedení se nechá reagovat aminoepoxidový meziproduct s amidem vzorce VIII, tak jak bude dále definován za vzniku meziproductů dále uvedeného obecného vzorce I.

Podle dalšího možného provedení se vynález týká nových postupů pro výrobu sloučeniny vzorce 1 v požadované chirální konfiguraci. Tento postup je možno uskutečnit velmi účinně a s vysokým výtěžkem tak, že se na racemický 2-terc.butylkarboxamidpiperizin působí (+)-CSA nebo L-PGA s následnou krystalizací chirálního produktu, který se pak opatří ochrannými skupinami typu BOC_2O . Sloučeninu vzorce 1 je možno připravit také kinetickými postupy.

Dále bude uveden význam některých zkratk, užívaných v průběhu přihlášky.

Označení

BOC (Boc)
CBZ (Cbz)
TBS (TBDMS)

Ochranné skupiny

terc.butyloxykarbonyl
benzyloxykarbonyl
terc.butyldimethylsilyl

Označení

Ts, tosyl, tosylát
Ns, nosyl, nosylát
Tf, triflyl, triflát
Ms, mesyl, mesylát

Aktivační skupiny

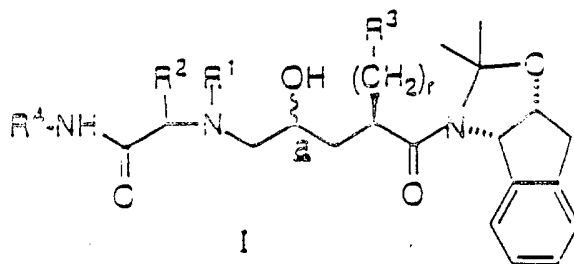
p-toluensulfonyl
3-nitrobenzensulfonát
trifluormethansulfonyl
methansulfonyl

<u>Označení</u>	<u>vazná činidla</u>
BOP-činidlo	benzotriazol-1-yloxytris(dimethyl-amino)fosfoniumhexafluorfosfát
BOP-Cl	bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfinchlorid
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimidhydrochlorid

<u>Označení</u>	<u>Další látky</u>
BOC-ON	2-(terc.butylkarbonyloxyimino)-2-fenylacetonitril
(BOC) ₂ O, Boc ₂ O	di-terc.butyldikarbonát
n-Bu ₄ N ⁺ F ⁻	tetrabutylamoniumfluorid
nBuLi, n-Buli	n-butyllithium
(S)-CSA	kyselina (1S)-(+)-10-kafrosulfonová
DIEA, DIPEA	diisopropylethylamin
DMAP	dimethylaminopyridin
DME	dimethoxyethan
DMF	dimethylformamid
Et ₃ N	triethylamin
EtOAc	ethylacetát
h	hodina
IPA	2-propanol
LDA	lithiumdiisopropylamid
L-PGA	kyselina (L)-pyroglutamová
TFA	kyselina trifluoroctová
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě.

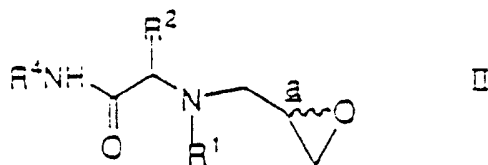
Vynález se tedy týká nového postupu pro výrobu mezi-
produktů obecných vzorců I a II, použitelných pro výrobu
inhibitorů proteázy, zvláště těch, které byly popsány v
EP 541 168.

Postatu vynálezu tedy tvoří způsob výroby nových mezi-
produktů obecného vzorce I

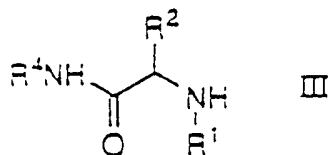


při němž se postupuje tak, že se

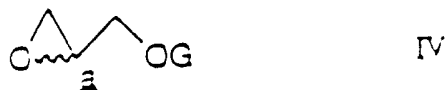
1) připraví sloučenina obecného vzorce II



reakcí aminu obecného vzorce III

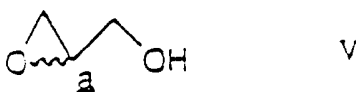


a) s glycidolem obecného vzorce IV

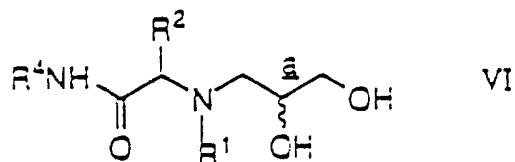


v přítomnosti base, nebo

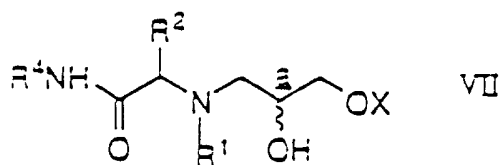
b) s glycidolem obecného vzorce V



za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI

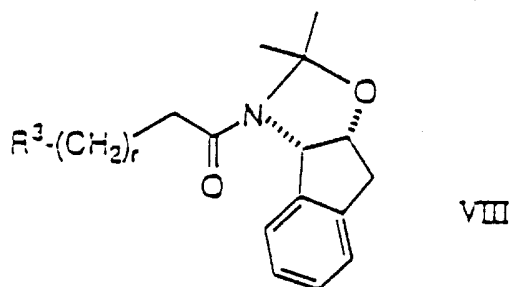


na sloučeninu vzorce VI se působí aktivačním činidlem, a to p-toluensulfonylchloridem (tosylchlorid nebo TsCl), methylsulfonylchloridem (mesylchlorid nebo MsCl) nebo anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové (triflat nebo Tf₂O) a PBr₃ za vzniku sloučeniny vzorce VII



na sloučeninu vzorce VII se pak působí silnou bází za vzniku sloučeniny obecného vzorce II a

2) sloučenina vzorce II se uvede do reakce s amidem obecného vzorce VIII



za přítomnosti silné baze při nízkých teplotách,

přičemž ve svrchu uvedených vzorcích

a jako střed prostorové konfigurace je v konfiguraci R, S nebo jde o racemát,

r znamená celé číslo 0 až 5,

G znamená 3-nitrobenzensulfonyl nebo trifluormethansulfonyl,

R^1 a R^2 se nezávisle volí ze skupin

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jednou z následujících skupin

a) hydroxyskupina,

b) alkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

c) aryl, popřípadě substituovaný nejméně jednou alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, hydroxyskupinou nebo arylovým zbytkem,

d) -W-aryl nebo -W-benzyl, kde W znamená -O- nebo -S-,

e) 5 až 7-člennou cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná alespoň jedním substituentem ze skupiny

i) hydroxyskupina,

ii) alkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

iii) aryl,

f) heterocyklický zbytek, popřípadě substituovaný nejméně jednou hydroxyskupinou nebo alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxyskupinou nebo Boc,

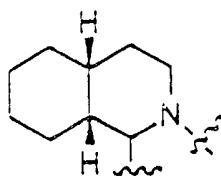
g) -NH-COO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,

h) -NH-CO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,

- i) $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,
- j) $-\text{COOR}$, nebo
- k) $-\left((\text{CH}_2)_m\text{O}\right)_n\text{R}$, nebo
- 3) aryl, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny
 - a) atom halogenu,
 - b) hydroxyskupina,
 - c) $-\text{NO}_2$ nebo $-\text{N}(\text{R})_2$,
 - d) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
 - e) alkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou nejméně jednou hydroxyskupinou nebo alkoxyskupinou o 1 až 3 atomech uhlíku,
 - f) $-\text{COOR}$,
 - g) $-\text{CON}(\text{R})_2$,
 - h) $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R})_2$,
 - i) $-\text{CH}_2\text{NHCOR}$,
 - j) $-\text{CN}$,
 - k) $-\text{CF}_3$,
 - l) $-\text{NHCOR}$,
 - m) arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 - n) aryl,
 - o) $-\text{NRSO}_2\text{R}$,
 - p) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ nebo
 - q) $-\text{R}^5$ v dále uvedeném významu, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně s atomem dusíku, na nějž je vázána skupina R^1 a s atomem uhlíku, na nějž je vázána skupina R^2 monocyklický nebo bicyklický nasycený kruhový

system o 3 až 10 atomech, tvořený atomem dusíku, na nějž je vázána skupina R^1 a 2 až 9 atomy uhlíku, například skupinu



přičemž tento kruhový systém je popřípadě substituován nejméně jedním substituentem ze skupiny

- 1) hydroxyskupina,
- 2) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny
 - a) atom halogenu,
 - b) hydroxyskupina,
 - c) alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,
 - d) aryl,
 - e) cykloalkylová skupina o 5 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaná alespoň jednou ze skupin
 - i) hydroxyskupina,
 - ii) alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku nebo
 - iii) aryl nebo
 - f) heterocyklický zbytek.
- 3) alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,
- 4) $-NH-COO-$ alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,
- 5) $-NH-CO-$ alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,
- 6) $-NH-SO_2-$ alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

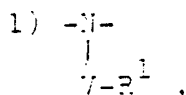
7) heterocyklický zbytek,

8) -W-aryl nebo

9) -W-CC-aryl,

kde W má svrchu uvedený význam, nebo

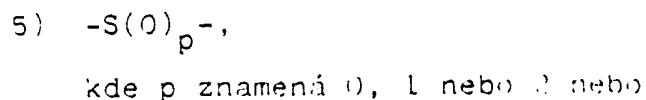
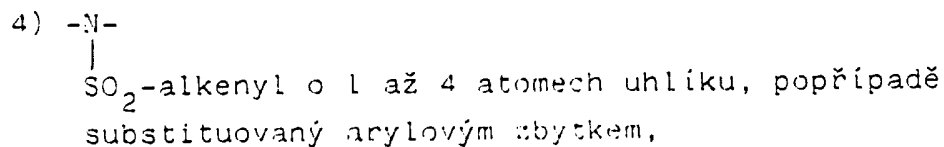
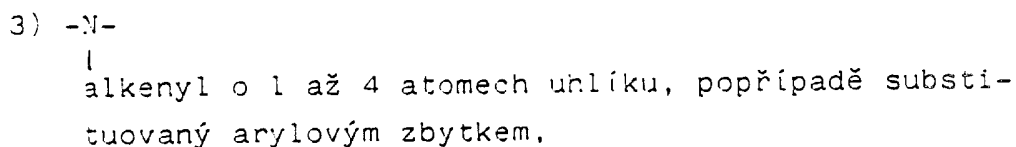
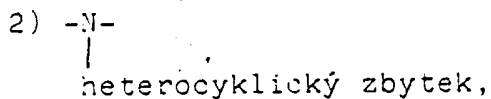
R^1 a R^2 tvoří společně s atomem dusíku, na nějž je vázána skupina R^1 a atomem uhlíku, na nějž je vázána skupina R^2 monocyklický nebo bicyklický nasycený kruhový systém, tvořený 3 až 10 atomech uhlíku, na nějž je vázána skupina R^1 , 1 až 8 atomy uhlíku a alespoň jedním nesubstituovaným nebo substituovaným heteroatomem ze skupiny



kde V chybí nebo znamená -CC-Q- nebo -SO₂-Q-,

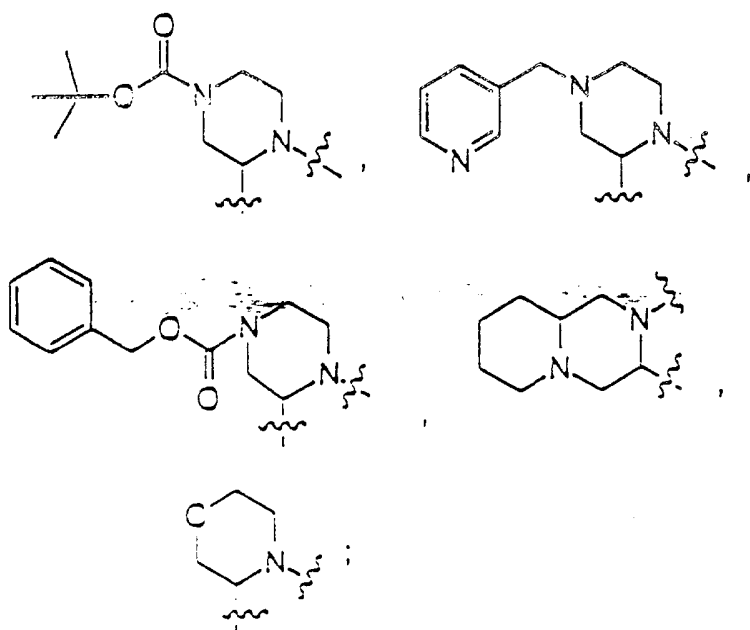
R^1 má svrchu uvedený význam pro případ, že jde o nezávislou skupinu, nenavázanou na R^2 ,

Q chybí nebo znamená -O-, -NR- nebo heterocyklický zbytek, popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku.



6) -O-,

například



R³ znamená

- 1) atom vodíku,
- 2) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
- 3) cykloalkyl o 5 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou,
- 4) aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny
 - a) atom halogenu,
 - b) hydroxyskupina,
 - c) -NO₂ nebo -N(R)₂,
 - d) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
 - e) alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovaná nejméně jednou hydroxyskupinou nebo alkokyskupinou o 1 až 3 atomech uhlíku,

- f) $-\text{COOR}$,
- g) $-\text{CON}(\text{R})_2$,
- h) $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R})_2$,
- i) $-\text{CH}_2\text{NHCOR}$,
- j) $-\text{CN}$,
- k) $-\text{CF}_3$,
- l) $-\text{NHCOR}$,
- m) arylalkoxyskupina s alkoxylovou částí o 1 až 3 atomech uhlíku,
- n) aryl,
- o) $-\text{NRSO}_2\text{R}$,
- p) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ nebo
- q) $-\text{R}^5$ v dále uvedeném významu, nebo

5) znamená monocyklickou nebo bicyklickou heterocyklickou skupinu s obsahem 1 až 3 heteroatomů ze skupiny dusík, kyslík a síra, například 2-pyridyl, 3-pyridyl, nebo 4-pyridyl, popřípadě substituovaný skupinou R^5 a popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny

- a) atom halogenu,
- b) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo
- c) alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

m znamená 2, 3, 4 nebo 5,

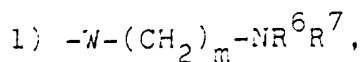
n znamená 0, 1, 2 nebo 3,

R znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

R_x znamená atom vodíku nebo aryl,

R^4 znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem a

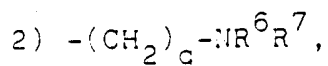
R^5 znamená



kde W a m mají svrchu uvedený význam a

R^6 a R^7 se nezávisle volí z následujících skupin

- a) atom vodíku,
- b) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny
 - i) alkoxy skupina o 1 až 3 atomech uhlíku,
 - ii) hydroxyskupina nebo
 - iii) $-N(R)_2$,
- c) aromatický heterocyklický zbytek, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny
 - i) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo
 - ii) $-N(R)_2$,
- d) R^6 a R^7 tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány 5 až 7-členný heterocyklický zbytek, například morfolinový zbytek, obsahující až 2 další heteroatomy ze skupiny $-N(R)$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ nebo $-S(O)_2$, přičemž heterocyklický zbytek je popřípadě substituován alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku,



kde q znamená celé číslo 1 až 5 a

R^6 a R^7 mají svrchu uvedený význam s výjimkou atomu vodíku nebo nesubstituovaného alkylového zbytku o 1 až 6 atomech uhlíku, nebo

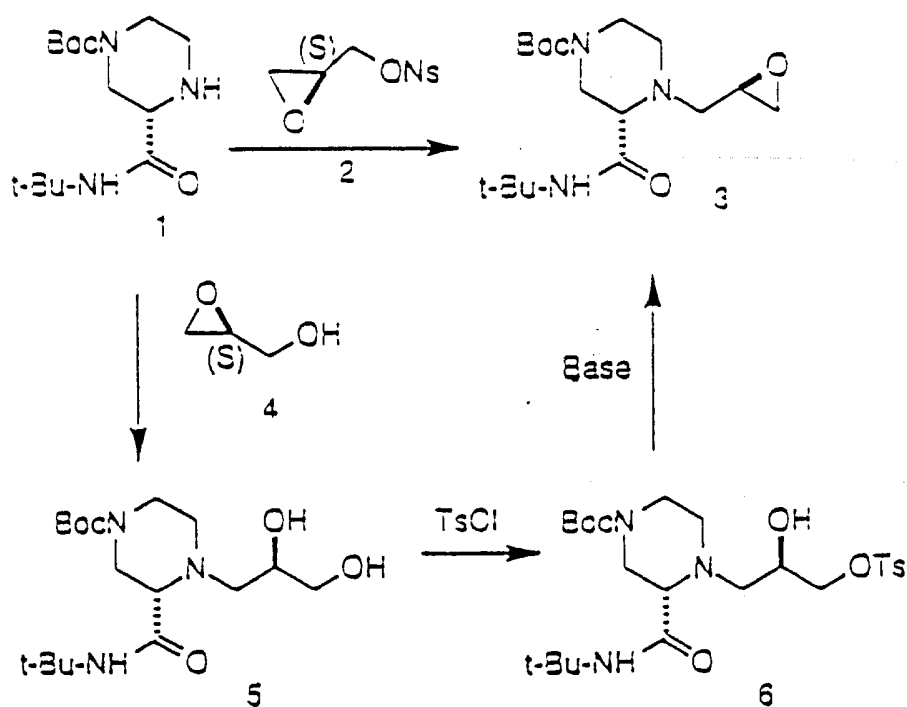
- 3) benzofuryl, indolyl, azacykloalkyl, azabicykloalkyl o 7 až 11 atomech uhlíku v cykloalkylové části nebo benzopiperidiny, popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku,

aryl znamená fenyl nebo naftyl,

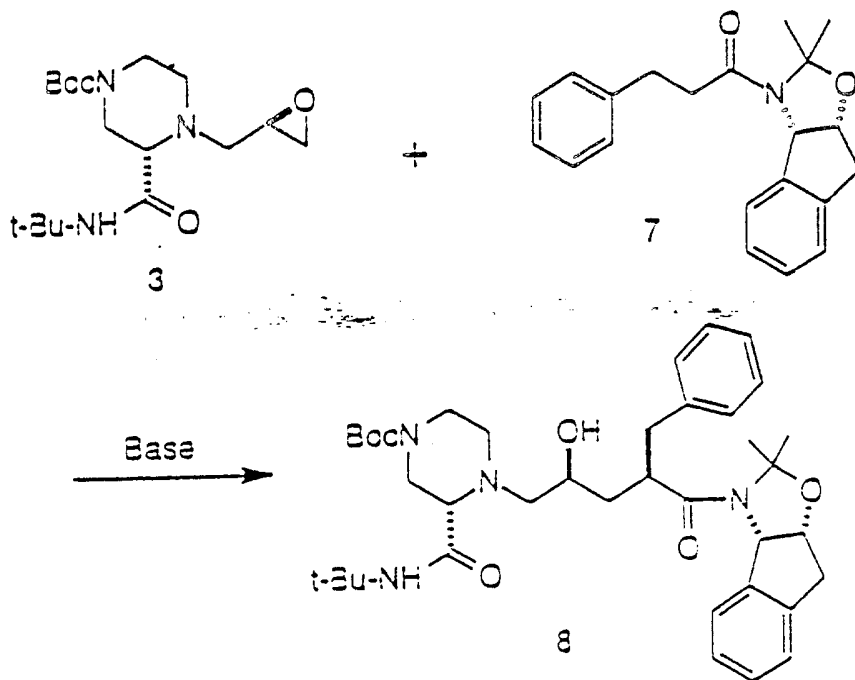
heterocyklický zbytek je stabilní 5 až 7-členný monocyklický nebo bicyklický nebo stabilní 7 až 10-členný bicyklický heterocyklický kruhový systém, v němž kterýkoliv kruh může být nasycený nebo nenasycený a který je tvořen atomy uhlíku a jedním až třemi heteroatomy ze skupiny dusík, síra nebo kyslík.

Způsob podle vynálezu je znázorněn následujícími schématy 1 a 2, není však omezen na jakékoliv použité substituenty, které byly ve schématech užity pouze pro ilustraci.

S c h e m a 1



S c h e m a 2



K aktivaci glycidolu vzorce IV je možno užít jakoukoliv vhodnou skupinu, například 3-nitrobenzensulfonyl nebo trifluormethansulfonyl, přičemž výhodnou skupinou je 3-nitrobenzensulfonyl. Při reakci mezi sloučeninami vzorce III a IV je možno použít jakékoliv vhodné polární rozpouštědlo, například dimethylformamid DMF, N-methylpyrrolidinon, aceton, butanon, acetonitril, terc.butylalkohol, terc.amylalkohol, 2-propanol, N-ethylpyrrolidinon, 1,1,3,3-tetramethylmočovinu, dimethylsulfoxid, 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon, tetramethylsulfon, tetrahydrofuran THF, 1,4-dioxan, pyridin, vodu nebo kombinaci těchto rozpouštědel. Výhodným polárním rozpouštědlem je zejména DMF, N-methylpyrrolidinon, aceton, 2-butanon a acetonitril, nejvýhodnější je DMF. Při reakci mezi sloučeninami vzorce III a IV je možno použít jakoukoliv vhodnou bazi, například diisopropyl-

ethylamin DIEA, uhličitan draselný, uhličitan sodný, hydrogenuhličitan draselný, triethylamin, pyridin nebo dimethylanilin, výhodnými bazemi jsou DIEA a uhličitan draselný, nejvýhodnější je DIEA. V tomto reakční stupni se sloučeniny vzorce III a IV s výhodou užijí v molárním poměru 1 : 1. Reakce dobře probíhá při vyšší teplotě, například 50 až 70, nejvýhodněji 60 až 65 °C.

Glycidol vzorce V se nechá reagovat s aminem vzorce III v poměru 1 až 3 molární ekvivalenty glycidolu vzorce V na 1 mol sloučeniny vzorce III, s výhodou se užije molárního poměru 1,5 : 1 pro sloučeniny vzorce V a III, reakce se s výhodou provádí ve vhodném rozpouštědle, jako jsou uhlovodíky, ethery, například diethylether, alkoholy, jako methanol, ethanol nebo isopropanol, nitrily, jako acetonitril nebo estery, jako ethylacetát, je možno užít i kombinace těchto rozpouštědel, výhodné jsou zejména alkoholy. Reakci je možno provádět při teplotě místnosti až teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem, výhodná je vyšší teplota. Velmi výhodnými podmínkami jsou použití isopropanolu jako rozpouštědla při teplotě 85 °C.

Hydroxyskupina sloučeniny vzorce VI se aktivuje za vzniku sloučeniny vzorce VII při použití běžných postupů. K tomuto účelu je možno použít 1 až 3 molární ekvivalenty $TsCl$, $MsCl$ nebo Tf_2O na molární ekvivalent sloučeniny vzorce VI, přičemž výhodný je poměr 1,5 : 1 molárního ekvivalentu pro aktivační činidla a sloučeninu vzorce VI. X s výhodou znamená p-toluensulfonyl, v tomto stupni je zvláště výhodnou látkou $TsCl$. Reakce se s výhodou provádí při teplotě místnosti, 25 °C, je však možno ji provést při nižší i vyšší teplotě v rozmezí -20 až 80 °C. V tomto stupni je možno použít jakékoliv známé vhodné rozpouštědlo, jako jsou uhlovodíky, ethery, nitrily, estery a aminy, například pyridin

nebo směsi těchto rozpouštědel. Nejvýhodnějším rozpouštědlem je pyridin. V tomto stupni není vhodné použití alkoholů jako rozpouštědel.

Na aktivovaný meziprodukt vzorce VII se pak působí silnou bází, s výhodou při teplotě místnosti, za vzniku sloučeniny vzorce II, reakce však může probíhat při nižší i vyšší teplotě, například v rozmezí 0 °C až při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem. Vhodnými silnými bazemi jsou například NaH, $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{KOC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{NaOC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, lithiumdiisopropylamid LDA, n-butyllithium n-BuLi, lithium bis(trimethylsilyl)amid nebo obdobné známé silné baze, výhodnou bází je NaH. Obvykle se užijí 1 až 3 molární ekvivalenty baze na molární ekvivalent sloučeniny vzorce VII, výhodný je poměr 1,5 : 1 molárních ekvivalentů baze a sloučeniny vzorce VII. V tomto stupni je možno použít jakékoliv vhodné rozpouštědlo, jako jsou uhlovodíky, ethery, nitrily, estery a směsi těchto látek, výhodným je THF. Ani v tomto stupni není vhodné použití alkoholu.

Meziprodukty VIII a II se pak naváží v etherovém rozpouštědle v přítomnosti silné baze. Jako silná baza padá v úvahu baza s obsahem kovu. Při reakci je možno, není však nezbytné použít inertní bezvodé organické rozpouštědlo, jako jsou cyklické a acyklické uhlovodíky, jako hexan, pentan, cyklohexan a podobně. Vhodnými silnými bazemi jsou například n-butyllithium n-BuLi, s-BuLi, t-BuLi, lithiumdiisopropylamid LDA, lithiumisopropylcyklohexylamid, lithiumpyrrolidid, lithiumtetramethylpiperidid, fenyllithium, isopropylmagnesiumchlorid, isobutylmagnesiumchlorid i jiné obdobné silné baze. Výhodnou silnou bází je zejména n-BuLi, s-BuLi a LDA, přičemž n-BuLi je nejvýhodnější. Je možno užít 1 až 2 molární ekvivalenty baze na molární ekvivalent sloučeniny VIII, výhodně se užije 1,05 až 1,2 molárního ekvivalentu, nejvýhodněji 1,15 molárního ekvivalentu baze na mo-

lární ekvivalent sloučeniny vzorce VIII. Reakci mezi sloučeninami vzorce VIII a vzorce II je možno uskutečnit tak, že se tyto látky smísí a pak se přidá silná base nebo je možno nejprve působit bazí na amin vzorce VIII a pak přidat sloučeninu vzorce II.

Silná base způsobí metalaci amidu vzorce VIII v poloze alfa karbonylové skupiny za vzniku reaktivního enolátu amidu s kovem, čímž dojde k otevření kruhu v epoxidu vzorce II v koncové poloze za vzniku sloučeniny vzorce I. V produktu vzorce I vzniká v poloze 2 nový střed asymetrie.

Reakce se s výhodou provádí při nižší teplotě, například -82 až 0 °C. Aby byla dosažena metalace amidu vzorce VIII, udržuje se s výhodou teplota v rozmezí -82 až -40 °C, zvláště výhodné je teplotní rozmezí -50 až -45 °C. K uskutečnění reakce mezi amidovým derivátem vzorce VIII a glycidolovým derivátem vzorce II za vzniku sloučeniny vzorce I, udržuje se teplotní rozmezí s výhodou na hodnotě -50 až -10 a zvláště -30 až -20 °C po dobu 4 až 5 hodin, přičemž reakční doba může být měněna změnou reakčních podmínek a jinými známými faktory.

Etherovým rozpouštědlem může být jakékoliv rozpouštědlo, vhodné pro použití při uvedené vazné reakci, například THF, 1,2-dimethoxyethan, diethylether a methyl-terc.-butylether, výhodným rozpouštědlem je THF.

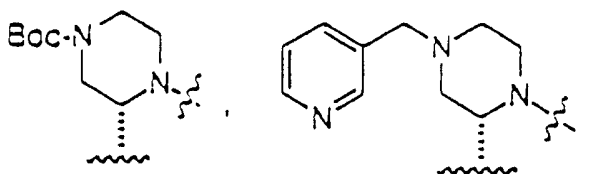
Aktivované glycidoly vzorce IV je možno připravit známými postupy, například způsobem podle publikace J. Klunder a další, J. Org. Chem., 1989, 54, 1295 - 1304 nebo podle některé z literárních citací, uvedených v této publikaci.

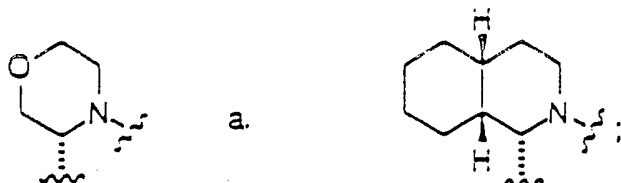
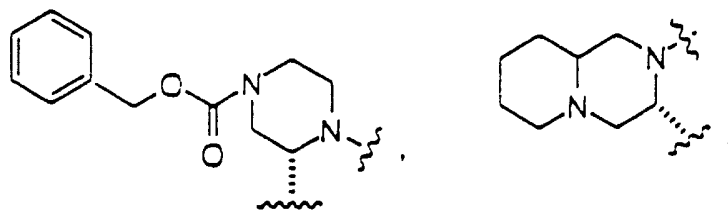
Sloučeniny vzorce VIII je možno připravit standardními postupy, které jsou v oboru známe, například způsobem, dále popsaným v příkladu 1 při použití příslušných výchozích látek.

V případě potřeby je možno použít ochranné skupiny, například k ochraně atomu dusíku tam, kde je toho při provádění způsobu podle vynálezu zapotřebí. Například atom dusíku v poloze 4 výchozího 2-terc.butylkarboxamidpiperazinu je možno chránit běžnými skupinami, jako jsou BOC, CBZ, benzyl, 4-methoxybenzyl, 2,4-dimethoxybenzyl, trifluoracetamid, trialkylsilyl nebo jiné známé skupiny.

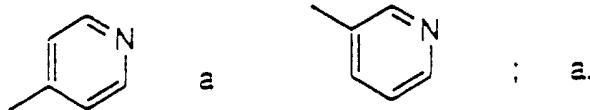
Inhibitory proteázy HIV, které jsou konečnými produkty je možno připravit ze sloučenin obecného vzorce I odstraněním jakýchkoliv zbývajících ochranných skupin známým způsobem. Například ochranná skupina ketalového typu může být odstraněna působením kyseliny v přítomnosti methanolu nebo vodným roztokem kyseliny, například 1N HCl v THF, čímž se získá výsledný inhibitor proteázy HIV. Sloučeniny vzorce I mohou také být dále substituovány známým způsobem.

Podle jednoho z možných provedení vynálezu má a jako střed prostorové konfigurace konfiguraci S, r = 1, G znamená 3-nitrobenzensulfonyl, X znamená p-toluensulfonyl, R¹ a R² společně tvoří cyklickou strukturu ze skupiny



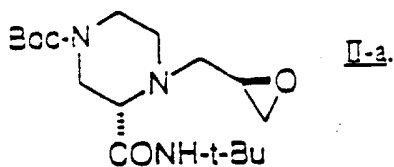


R³ znamená fenyl,

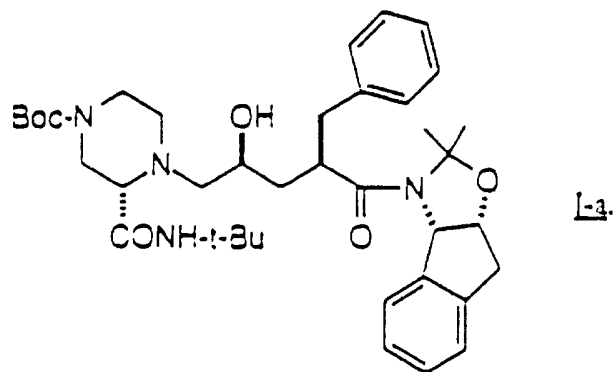


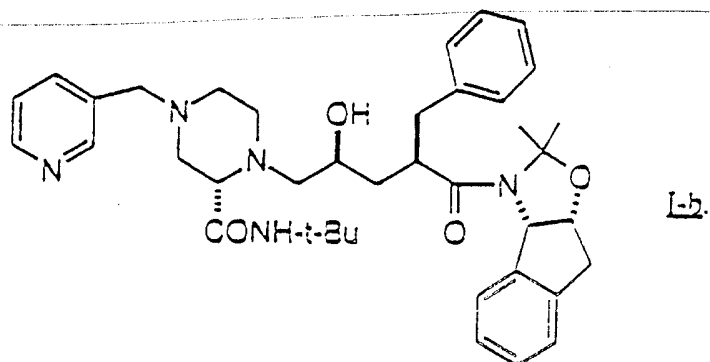
R⁴ znamená terc.butyl.

V rámci tohoto provedení je výhodným typem sloučeniny obecného vzorce II meziprodukt vzorce II-a



Ze sloučenin obecného vzorce I je jako výhodné možno uvést sloučeniny vzorce I-a a I-b





Sloučeninu vzorce I-b je možno získat přímou vazbou 4N-methylpyridylového derivátu vzorce II-a s příslušnou látkou obecného vzorce VIII. Výsledný produkt L-735 524 se s výhodou připraví odstraněním ochranných skupin a pikolylací sloučeniny vzorce I-a, jak bude popsáno v příkladech 10 a 11.

V dalším možném provedení vynálezu je možno získat chirální meziprodukt, (S)-2-terc.butylkarboxamid-4-terc.-butoxykarbonylpiperazin vzorce 1. Tuto látku je možno připravit tak, že se na (S)-2-terc.butylkarboxamidpiperazin ve formě soli působí bazí a pak Boc_2O . Je možno použít i jiné vhodné skupiny pro ochranu dusíku než Boc, například CBZ, benzyl a podobně.

Tvorba solí (S)2-terc.butylkarboxamidpiperazinu a rozdělení na jednotlivé isomery je možno uskutečnit novým způsobem, který spočívá v tom, že se

- a) uvede do styku roztok (S)(R)-2-terc.butylkarboxamidpiperazinu s kyselinou ve směsi vody a organického rozpouštědla, přičemž kyselina se volí ze skupiny, tvořené kyselinou (+) nebo (-) vinnou, (+) nebo (-) mandlovou, (+) nebo (-)-dibenzoylvinnou, D nebo L-pyroglutamovou (rovněž známou jako kyselina (+) nebo (-)-2-pyrrolidin-5-karboxylová), (+) nebo (-)-di- O,O' -

-p-toluylovinnou, (+) nebo (-)-jablečnou, (+) nebo (-)-10-kaprosulfonovou, (+) nebo (-)-3-brom-10-kafropsulfonovou a (+) nebo (-)-3-chlor-10-kafrosulfonovou,

- b) směs se zahřeje k rozpuštění jakéhokoliv vytvořeného pevného podílu,
- c) směs se zchladí,
- d) vysrážené krystalky se oddělí od matečného louhu a
- e) v případě, že matečný louh je převážně tvořen (S)-antipodem, odstraní se z matečného louhu rozpouštědlo.

Organická rozpouštědla, vhodná pro rozdělení, zahrnují například rozpouštědla, mísitelná s vodou, jako jsou THF, 1,4-dioxan, acetonitril, DMF, 1-methyl-2-pyrrolidinon, dimethoxyethan, ethylacetát, alkoholy o 1 až 4 atomech uhlíku, například methanol, ethanol, 1-propanol, isopropanol, n-butanol a sek.butanol a směsi těchto látek. S výhodou se jako organické rozpouštědlo užije alkohol o 1 až 4 atomech uhlíku nebo směs tohoto alkoholu s acetonitrilem, nejvýhodnějšími alkoholy jsou 1-propanol a ethanol. Přesto že je možno měnit množství vody ve směsi vody a organického rozpouštědla, výhodné objemové množství vody ve směsi je nejvýše 15 %, zvláště nejvýše 5 %.

Při provádění tohoto postupu se s výhodou užijí 1 až 3 molární ekvivalenty kyseliny na 1 molární ekvivalent racemického piperazinového derivátu, výhodné je vytvořit sůl bis-kyseliny. Výhodnými kyselinami jsou kyselina (1S)-(+)-10-kafrosulfonová, a kyselina (L)-pyroglutamová, nejvýhodnější je kyselina (L)-pyroglutamová.

Teplota, při níž se provádějí stupně b) a c) se může měnit v závislosti na použitých podmínkách. Obvykle ve stupni b) postačí jakákoliv teplota, při níž dojde k rozpuštění

veškerého pevného podílu, může jít například o teplotu 70 °C až teplotu varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem. Zahřátý roztok má chladnout pomalu až na teplotu místnosti a je možno jej dále zchladit až na 23 °C ve stupni c). Po-
případě je možno do roztoku přidat k usnadnění krystalizace malé krystalky soli (S) nebo (R)-2-terc.butylkarboxamidpipe-
razinu.

Po oddělení krystalické sraženiny od matečného louhu je možno stanovit, zda sraženina obsahuje převážně R- nebo S-antipod. Toto stanovení je možno uskutečnit běžným způsobem, například pomocí chirální HPLC. Pod pojmem "převážně" se rozumí přebytek jednoho z enantiomerů 90 % nebo vyšší. S-antipod je možno izolovat ze sraženiny nebo z matečného louhu. Například v případě, že se připraví CSA-sůl, vykry-
stalizuje S-antipod z roztoku. Avšak v případě, že se připra-
ví L-PGA-sůl, zůstane S-antipod v matečném louhu a dojde ke krystalizaci R-antipodu.

Způsob podle vynálezu a získané meziprodukty je možno použít při výrobě výsledných sloučenin, použitelných pro inhibici HIV-proteázy, pro prevenci nebo léčení infekce vi-
rem lidské imunodeficiencie, HIV a pro léčení následných pa-
thologických stavů, například syndromu AIDS. Léčením AIDS
nebo prevencí nebo léčením infekce HIV se rozumí také léče-
ní široké škály stadií infekce HIV a příbuzných projevů,
jako jsou AIDS, ARC (komplex, příbuzný AIDS), jakož i sku-
tečné nebo potenciální ohrožení virem HIV bez příznaků ne-
bo již se vzniklými příznaky. Například je možno výsledné
produkty, které lze získat z meziproduktů podle vynálezu
použít při podezření na styk s virem HIV v minulosti, na-
příklad při transfuzi krve, transplantaci orgánu, výměně
tělesných tekutin, po pokousání, náhodném poranění injekční
jehlou nebo stykem s krví nemocného v průběhu chirurgického
zákroku.

Výsledné inhibitory proteázy HIV je také možno použít při řadovém sledování různých látek na protivirovou účinnost. Pomocí výsledných látek je například možno izolovat mutanty enzymu, které jsou velmi dobrými látkami pro testy při získávání účinnějších protivirových látek. Mimoto je tyto sloučeniny možno použít při určování místa vazby dalších protivirových látek na HIV-proteázu, například kompetitivní inhibicí. To znamená, že výsledné látky, které je možno připravit z meziproductů, získaných způsobem podle vynálezu jsou běžné komerční produkty, použitelné ke svrchu uvedeným účelům.

Výsledné inhibitory HIV-proteázy, které je možno připravit z meziproductů podle vynálezu, byly popsány v evropském patentovém spisu č. 541 164. Tyto inhibitory je možno podávat nemocným k léčebným účelům ve formě farmaceutických prostředků, které obsahují farmaceutický nosič a jako svou účinnou složku účinné množství inhibitoru. V uvedeném evropském patentovém spisu jsou popsány farmaceutické prostředky včetně dávkování a způsobu podání.

Sloučeniny podle vynálezu mohou obsahovat středy asymetrie a mohou se tedy vyskytovat jako racemáty, racemické směsi a také jako jednotlivé diastereomery nebo enantiomery, přičemž vynález zahrnuje všechny tyto isomerní formy.

V případě, že se jakákoliv skupina, například aryl, heterocyklická skupina, skupiny ve významu R , R^1 , R^2 , X a podobně nebo jakýkoliv jiný symbol, například n vyskytuje více než jednou ve vzorcích I až VIII, je každý další výskyt takového symbolu nezávislý na významu tohoto symbolu v předchozím případě. Přípustné jsou jakékoliv kombinace významu jednotlivých symbolů v případě, že výsledkem je stálá sloučenina.

Pokud není výslovně uvedeno jinak, rozumí se pod pojmem "alkyl" nasycená alifatická uhlovodíková skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem s uvedeným počtem uhlíkových atomů, například Me = methyl, Et = ethyl, Pr = propyl, Bu = butyl a t-Bu = terc.butyl. Pod pojmem "alkoxyskupina" se rozumí alkylová skupina s uvedeným počtem uhlíkových atomů, vázaná přes kyslíkový můstek. Pojem "cykloalkyl" zahrnuje nasycené cyklické skupiny, jako cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, (C_yh) a cykloheptyl. Pod pojmem "alkenyl" se rozumí uhlovodíkové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s alespoň jednou meziuhlíkovou dvojnou vazbou, která se může vyskytovat v jakékoliv stálé poloze v průběhu řetězce, může jít například o ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl a podobně. Pojem "alkinyl" zahrnuje uhlovodíkové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s nejméně jednou meziuhlíkovou trojnou vazbou, která se může vyskytovat v jakékoliv stálé poloze v průběhu řetězce, jde tedy například o ethinyl, propinyl, butinyl, pentinyl a podobně. Atomem halogenu může být atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu. Pod pojmem "aryl" se rozumí fenyl (Ph) nebo naftyl.

Heterocyklické skupiny, pokud není výslovně uvedeno jinak, znamenají stálý 5- až 7-členný mono- nebo bi-cyklický nebo stálý 7- až 10-členný bicyklický heterocyklický systém, v němž může být kterýkoliv kruh nasycený nebo nenasycený a který je tvořen atomy uhlíku a 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra, přičemž heteroatomy dusíku a síry mohou být oxidovány a atom dusíku může být kvarternizován, zahrnuty jsou jakékoliv bicyklické skupiny, v nichž jsou svrchu uvedené heterocyklické kruhy kondenzovány s benzenovým kruhem. Heterocyklický kruh může být vázán v místě jakéhokoliv heteroatomu nebo atomu uhlíku, pokud vzniká stálá struktura. Příkladem heterocyklických zbytků ve svrchu uvedeném významu mohou být piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxoazepinyl,

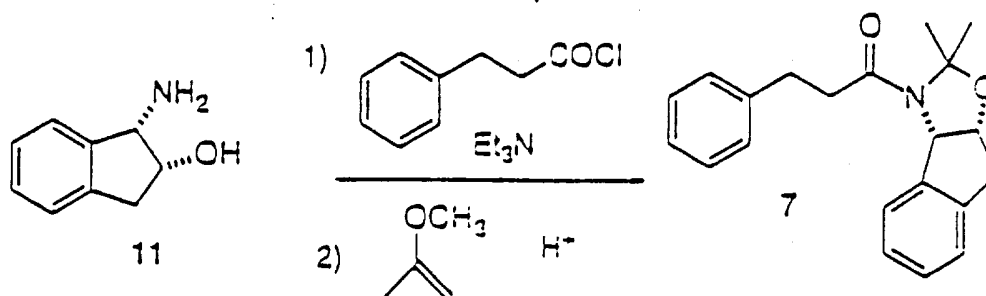
azepinyl, pyrrolyl, 4-piperidinyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, morfolinyl, thiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, chinuklidinyl, isothiazolidinyl, indolyl, chinolinyl, isochinolinyl, benzimidazolyl, thiadiazolyl, benzopyranyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, furyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, thienyl, benzothieryl, thiamorfolinyl, thiamorfolinylsulfoxid, thiamorfolinylsulfon a oxadiazolyl. Morfolinová skupina znamená tutéž skupinu jako morfolinyl.

Dále budou uvedeny příklady použití nového postupu pro výrobu meziproductů. Tyto postupy jsou uvedeny pouze jako příklady pro ilustraci, nemají však sloužit k omezení nového způsobu podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava amidu vzorce 7



Roztok 884 g, 5,93 mol (-)-cis-1-aminoindan-2-olu vzorce 11 v 17,8 litrech bezvodého THF (KF = 55 mg/ml) a 868 ml, 6,22 mol triethylaminu se vloží do baňky s okrouhlým dnem, opatřené termočlánkem, mechanickým míchadlem, vstupním otvorem pro dusík a probublávačem a pak se směs zchladí na 15 °C. V průběhu 75 minut se přidá 1000 g, 5,93 mol 3-fenylpropionylchloridu, přičemž vnitřní teplota směsi se udržuje v rozmezí 14 až 24 °C za chlazení směsí ledu a vody. Po skončeném přidávání se směs nechá stát 30 minut při teplotě 18 až 20 °C, načež se analyzuje pomocí HPLC k průkazu vymizení sloučeniny vzorce 11.

Postup reakce je možno sledovat vysokotlakou kapalinovou chromatografií, HPLC: užije se sloupec Dupont C8-RX s výškou 25 cm a směs acetonitrilu a 10 mM směsi KH_2PO_4 a K_2HPO_4 v poměru 60 : 40, rychlost průtoku 1,0 ml za minutu, vstříknutý objem je 20 ml, detekce se provádí při 200 nm, ředění 500x. Přibližné doby retence jsou:

<u>doba retence (min)</u>	<u>sloučenina</u>
4,1	hydroxyamid
6.3	cis-aminoindanol

K reakční směsi se přidá 241 g, 0,96 mol, 0,16 ekvivalentů pyridinium-p-toluensulfonátu a směs se míchá ještě 10 minut, pH směsi po zředění 1 ml vzorku stejným objemem vody je v rozmezí 4,3 až 4,6. Pak se přidá ještě 1,27 litrů 13,24 mol, 2,2 ekvivalentu 2-methoxypropenu a reakční směs se zahřívá ještě 2 hodiny na teplotu 38 až 40 °C. Pak se reakční směs zchladí na 20 °C a dělí se mezi 12 litrů ethylacetátu a 10 litrů 5% hydrogenuhličitanu sodného. Směs se promíchá a vrstvy se oddělí. Ethylacetátový extrakt se promyje 10 litry 5% hydrogenuhličitanu sodného a 4 litry vody. Ethylacetátový extrakt se vysuší destilací za atmosférického

tlaku a rozpouštědlo se nahradí cyklohexanem v celkovém objemu přibližně 30 litrů. Na konci destilace a po zahuštění (20 % objemových celkového objemu ethylacetátového extraktu) se horký cyklohexanový roztok nechá pomalu chladnout na teplotu 25 °C ke krystalizaci produktu. Výsledná suspenze se dále chladí až na 10 °C a nechá se 1 hodinu stát. Produkt se oddělí filtrací, vlhký filtrační koláč se promyje 2 x 300ml cyklohexanu s teplotou 10 °C. Pak se filtrační koláč suší ve vakuu při tlaku 3,2 kPa a teplotě 40 °C, čímž se ve výťažku 86,4 % získá 1,65 kg acetonidu vzorce 7 (98 % podle HPLC).

$^1\text{H-NMR}$ (300,13 MHz, CDCl_3 , hlavní rotamer): 7,36 - 7,14 (m, 9H), 5,03 (d, $J = 4,4$, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,06 (br s, 2H), 2,97 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , hlavní rotamer): 168,8, 140,9, 140,8, 140,6, 128,6, 128,5, 129,4, 127,1, 126,3, 125,8, 124,1, 96,5, 78,6, 65,9, 38,4, 36,2, 31,9, 26,5, 24,1.

Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$

vypočteno C 78,47, H 7,21, N 4,36 %

nalezeno C 78,65, H 7,24, N 4,40 %.

Příklad 2

Pyrazin-2-terc.butylkarboxamid vzorce 13



kyselina 2-pyrazinkarboxylová (12)	3,35 kg (27 mol)
oxalylchlorid	3,46 kg (27,2 mol)
terc.butylamin (KF=460,ug/ml)	9,36 l (89 mol)
EtOAc (KF=56,ug/ml)	27 l
DMF	120 ml
1-propanol	30 l

Karboxylová kyselina vzorce 12 se uvede do suspenze ve směsi 27 l EtOAc a 120 ml DMF v baňce s objemem 72 l se třemi hrdly, opatřené mechanickým míchadlem, pod dusíkem, suspenze se zchladí na 2 °C. Pak se přidá oxalylchlorid, přičemž teplota se udržuje v rozmezí 5 až 8 °C.

Přidávání je ukončeno v průběhu 5 hodin. V průběhu exothermní reakce dojde k vývoji oxidu uhelnatého a uhličitého. Současně vytvořená HCl převážně zůstává v roztoku. Vzniká sraženina, která je pravděpodobně hydrochlorid chloridu pyrazinové kyseliny. Byla provedena zkouška na vznik chloridu kyseliny smísením bezvodého vzorku reakční směsi s terc.butylaminem. Po ukončení reakce zbývalo více než 0,7 % kyseliny vzorce 12.

Zkouška na tvorbu chloridu kyseliny je důležitá vzhledem k tomu, že při neukončené reakci se může jako nečistota vytvořit bis-terc.butyloxamid.

Průběh reakce je možno sledovat pomocí HPLC při použití sloupce Dupont Zorbax RXC8 s výškou 25 cm při průtoku 1 ml/min a při detekci při 250 nm, užije se lineární gradient od 98 % 0,1% vodné H₃PO₄ a 2% CH₃CN až do 50 % vodné H₃PO₄ a 50 % CH₃CN v průběhu 30 minut. Doba retence je 10,7 minut pro kyselinu vzorce 12 a 21,8 minut pro amid vzorce 11.

Reakční směs se nechá 1 hodinu stát při teplotě 5 °C. Vzniklá suspenze se zchladí na 0 °C, přidá se terc.butylamin takovou rychlostí, aby vnitřní teplota směsi byla udržována na hodnotě nižší než 20 °C.

Přidávání trvá 6 hodin vzhledem k tomu, že při reakci se vyvíjí velké množství tepla. Malý podíl vzniklého terc.-butylamoniumhydrochloridu se z reakční směsi vysráží ve formě pěnovité bílé pevné látky.

Směs se nechá stát ještě 30 minut při teplotě 18 °C. Vysrážené amonné soli se pak odfiltrují. Filtrační koláč se promyje 12 litry EtOAc. Organické fáze se spojí, promyjí se 6 litry 3% NaHCO₃ a pak ještě 2 x 2 l nasyceného vodného roztoku NaCl. Pak se k organické fázi přidá 200 g aktivního uhlí Darco G60 a směs se zfiltruje přes vrstvu Solka Flok, pak se filtrační koláč promyje 4 litry EtOAc. Působením aktivního uhlí se reakční směs účinně odbarví, takže vymizí purpurové zbarvení výsledného produktu.

Ethylacetátový roztok sloučeniny vzorce 13 se odpaří při tlaku 1 kPa až na 25 % původního objemu. Pak se přidá 30 litrů 1-propanolu a destilace se provádí až do dosažení konečného objemu 20 litrů.

V tomto okamžiku je již obsah ethylacetátu pod hranicí možného průkazu při provádění ¹H-NMR (< 1 %). Vnitřní teplota směsi při výměně rozpouštědel je nižší než 30 °C. Roztok sloučeniny vzorce 13 ve směsi 1-propanolu a ethylacetátu je stálý za varu při atmosférickém tlaku pod zpětným chladičem po dobu několika dnů.

Odpaření podílu směsi se získá špinavě bílá pevná látka s teplotou tání 87 až 88 °C.

Průběh reakce se sleduje plynovou chromatografií, GC: užije se sloupec Megabore při teplotě 100 až 160 °C při gradientu 10 °C za minutu, po 5 minutách se teplota zvyšuje opět rychlostí 10 °C za minutu až na 250 °C. Doba retence je 7,0 minut pro sloučeninu vzorce 13 a 9,4 minut pro sloučeninu vzorce 14. Reakci je možno rovněž sledovat pomocí TLC při použití směsi EtOAc/MeOH v poměru 50 : 50 jako rozpouštědla a ninhydrinu pro detekci.

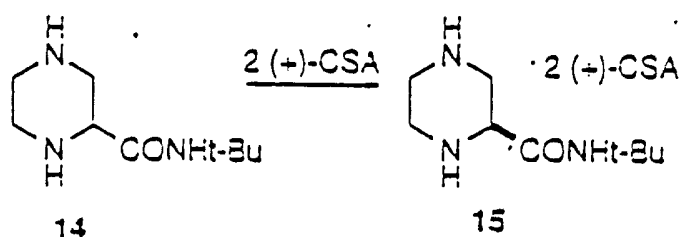
Odpařením podílu směsi je možno prokázat, že výtěžek amidace a hydrogenace je 88 % při obsahu produktu vzorce 14 133 g/l.

Odpařením podílu se získá produkt vzorce 14 jako bílá pevná látka s teplotou tání 150 až 151 °C.

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

Příklad 4

(S)-2-terc.butylkarboxamidpiperazinová sůl kyseliny
(S)-kafrosulfonové, sloučenina (S)-15



Materiály

racemický 2-terc.butylkarboxamid-
piperazin vzorce 14 v roztoku v
1-propanolu

4,10 kg (22,12 mol)
ve 25,5 kg rozpouštědla

kyselina (S)-(+)-10-kafrosulfonová	10,0 kg (43,2 mol)
1-propanol	12 l
acetonitril	39 l
voda	2,4 l

Roztok aminu vzorce 14 v 1-propanolu se vloží do baňky s objemem 100 l, opatřené destilačním koncentračním zařízením. Roztok se odpaří při tlaku 1 kPa a teplotě nižší než 25 °C až na objem 12 l.

Produkt se z roztoku vysráží, avšak znovu se rozpustí po zahřátí směsi na 50 °C.

Analýza homogenního podílu prokazuje, že koncentrace sloučeniny vzorce 14 byla 341 g/l. Koncentrace byla stanovena HPLC při použití sloupce Dupont Zorbax RXC8 s výškou 25 cm při průtoku 1,5 ml za minutu s detekcí při 210 nm, byla užitá isokratická směs CH₃CN/0,1% vodná H₃PO₄ v objemovém poměru 98 : 2. Doba retence sloučeniny vzorce 14 byla 2,5 minut.

Bylo přidáno 39 l acetonitrilu a 2,4 l vody, čímž se vytvořil čirý světlehnědavý roztok.

Stanovení obsahu vody titrací KF a poměru CH₃CN a 1-propanolu pomocí ¹H-NMR prokázalo, že poměr CH₃CN, 1-propanolu a vody byl 26 : 8 : 1,6. Obsah produktu v roztoku byl 72,2 g/litr.

Kyselina (S)-10-kafrosulfonová byla přidána v průběhu 30 minut ve 4 podílech při teplotě 20 °C. Teplota po přidání kyseliny stoupla na 40 °C. Po několika minutách se vytvořila masivní bílá sraženina. Bílá suspenze byla zahřáta na

76 °C k rozpuštění veškerého pevného podílu a bleděhnědý roztok byl pak ponechán 8 hodin ke zchlazení až na teplotu 21 °C.

Produkt se vysrážek při teplotě 62 °C. Bez stání směsi byl produkt okamžitě odfiltrován při teplotě 21 °C a filtrační koláč byl promyt 5 litry směsi CH₃CN, 1-propanolu a vody v objemovém poměru 26 : 8 : 1,6. Produkt byl vysušen při teplotě 35 °C ve vakuu pod dusíkem. Tímto způsobem bylo ve výtěžku 39 % získáno 5,6 kg produktu vzorce 15 ve formě bílé krystalické pevné látky s teplotou tání 288 až 290 °C za rozkladu.

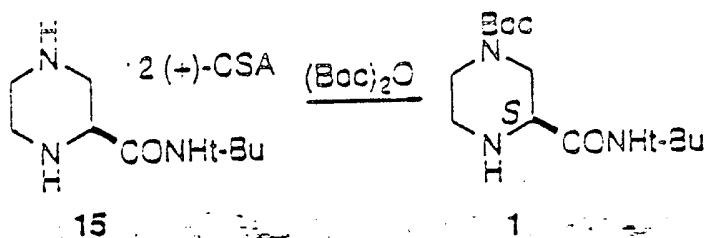
$\alpha_D^{25} = 18,9^\circ$ (c = 0,37, voda).

¹³H-NMR (75 MHz, D₂O, ppm): 222,0, 164,0, 59,3, 54,9, 53,3, 49,0, 48,1, 43,6, 43,5, 43,1, 40,6, 40,4, 28,5, 27,2, 25,4, 19,9, 19,8.

Přebytek enantiomeru ve výsledném materiálu byl 95 % podle chirální HPLC, prováděné následujícím způsobem: 33 mg produktu vzorce 15 bylo uvedeno do suspenze ve směsi 4 ml EtOH a 1 ml Et₃N. Pak bylo přidáno 11 mg Boc₂O a reakční směs se nechala 1 hodinu stát. Pak bylo rozpouštědlo úplně odpařeno ve vakuu, odparek byl rozpuštěn v přibližně 1 ml EtOAc a zfiltrován přes Pasteurovu pipetu s SiO₂ při použití EtOAc jako elučního činidla. Frakce produktu po odpaření byly znovu rozpuštěny v hexanech v množství přibližně 1 mg/1 ml. Enantiomery byly od sebe odděleny na sloupci Daicel Chiracell AS při použití směsi hexanu a IPA v poměru 97 : 3 při rychlosti průtoku 1 ml/min a detekci při 228 nm. Doba retence byla 7,4 minut pro S-antipod a 9,7 minut pro R-antipod.

Příklad 5

Příprava (S)-2-terc.butylkarboxamid-4-terc.butoxykarbonyl-piperazinu vzorce 1 ze soli vzorce 15



Materiály

sůl (S)-2-terc.butylkarboxamidpiperazinu

a bis(S)-(-)-CSA vzorce 15,

přebytek enantiomeru (ee) 95 % 5,54 kg (8,53 mol)

di-terc.butylldikarbonát (Lacamas) 1,86 kg (8,53 mol)

Et₃N (Aldrich) 5,95 l (42,6 mol)

EtOH přesně 200 proof 53 l

EtOAc 2 l

K roztoku soli (S)-CSA vzorce 22 v baňce s objemem 100 litrů se třemi hrdly s kapací nálevkou se pod dusíkem přidá ethanol a pak ještě triethylamin při teplotě 25 °C. Po přidání triethylaminu se pevný podíl v krátké době rozpustí. Boc₂O se rozpustí v EtOAc a přidá se pomocí nálevky. Roztok Boc₂O v EtOAc se přidává takovou rychlostí, aby teplota zůstávala pod 25 °C. Přidávání trvá 3 hodiny. Po skončeném přidávání roztoku se reakční směs nechá ještě 1 hodinu stát.

Reakci je možno sledovat pomocí HPLC při použití sloupce Dupont Zorbax RXC8 s výškou 25 cm při průtoku 1 ml/min a detekci při 228 nm, užije se isokratická směs $\text{CH}_3\text{CN}/0,1 \text{ M KH}_2\text{PO}_4$ v poměru 50 : 50 po úpravě pH na 6,8 přidáním NaOH. Doba retence sloučeniny vzorce 1 je 7,2 minut. Chirální zkouška byla prováděna při použití téhož systému. Reakci je možno sledovat pomocí TLC při použití 100% EtOAc jako rozpouštědla, $R_f = 0,7$.

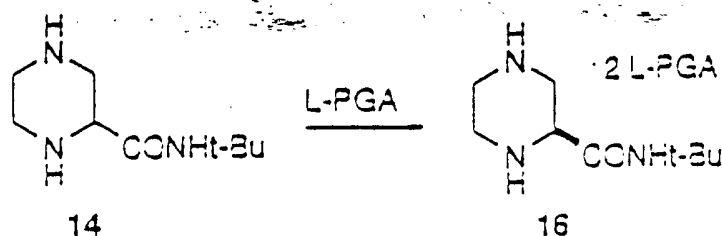
Roztok se pak odpaří na přibližně 10 litrů při vnitřní teplota roztoku pod 20°C po vsázkách při tlaku 1 kPa. Rozpouštědlo se vymění pomalým přidáváním do 20 l EtOAc s opětným odpařením na 10 litrů. Pak se reakční směs v extrakčním zařízení promyje 60 l EtOAc. Organická fáze se promyje 16 l 5% vodného roztoku Na_2CO_3 2 x 10 l vody a 2 x 6 l nasyceného vodného chloridu sodného. Vodné fáze se spojí a zpětně se extrahují 20 litry EtOAc, organická fáze se promyje 2 x 3 l vody a 2 x 4 l nasyceného vodného chloridu sodného. Ethylacetátové extrakty se spojí a odpaří ve vakuu při tlaku 1 kPa při vnitřní teplotě pod 20°C v koncentračním zařízení s objemem 100 l na objem přibližně 8 l. Změna rozpouštědla na cyklohexan se uskuteční pomalým vlitím do přibližně 20 l cyklohexanu a opětným odpařením na přibližně 8 l. K suspenzi se přidá 5 l cyklohexanu a 280 ml EtOAc a směs se vaří pod zpětným chladičem tak dlouho, až se vytvoří úplně čirý roztok. Pak se roztok zchladí a při teplotě 58°C se přidá 10 g krystalků produktu k zahájení krystalizace. Suspenze se v průběhu 4 hodin zchladí na 22°C a vzniklý produkt se odfiltruje po 1 hodině stání při teplotě 22°C . Filtrační koláč se promyje 1,8 litry cyklohexanu a vysuší ve vakuu při teplotě 35°C pod dusíkem, čímž se ve výtěžku 77 % (99,9 % podle HPLC) získá 1,87 kg S-isomeru, R-isomer je pod hranicí detekce. Produkt vzorce 1 se získá jako špinavě bílý prášek.

$[\alpha]_D^{25} = 22,0^\circ$ ($c = 0,20$, MeOH), teplota tání 107°C .

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): 170,1, 154,5, 79,8, 58,7, 50,6, 46,6, 43,6, 43,4, 28,6, 28,3.

Příklad 6

Sůl (S)-2-terc.butylkarboxamidpiperazinu s 2 mol kyseliny (L)-pyroglutamové, produkt vzorce 16



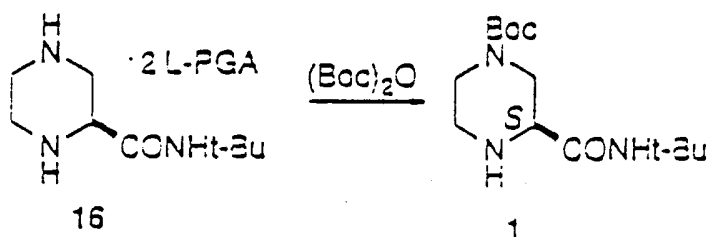
Materiály

racemický 2-terc.butylkarboxamidpiperazin vzorce 14 v 1-propanolu	0,11 mol, 155 ml, celkem 21,1 g
kyselina L-pyroglutamová	28 g, 0,21 mol
voda	5 ml

Roztok racemického 2-terc.butylkarboxamidpiperazinu vzorce 14 v 1-propanolu se uloží do baňky s okrouhlým dnem s objemem 500 ml, opatřené zpětným chladičem, mechanickým míchadlem a příívodem pro dusík. Současně s kyselinou L-pyroglutamovou se přidá voda a vzniklá suspenze se vaří pod zpětným chladičem. Homogenní žlutý roztok se pak zchladí na teplotu 50°C a přidá se 50 mg krystalků soli bis-(L)-PGA s R-aminem k zahájení krystalizace. Okamžitě se počne tvořit pevný produkt. Rostok se nechá zchladnout až na 25°C a pak se nechá stát ještě 16 hodin. Pevný podíl se odfiltruje

při teplotě 22 °C a filtrační koláč se promyje 35 ml chladné směsí 1-propanolu s 1 % vody. Pak se filtrační koláč suší při teplotě 35 °C ve vakuu pod dusíkem, čímž se ve výtěžku 48 % získá 23,74 g soli (R)-2-terc.butylkarboxamidpiperazinu s 2 mol kyseliny (L)-pyroglutamové. Materiál měl ee 98 % podle výsledku chirální HPLC, prováděné svrchu uvedeným způsobem. Žlutý matečný loup ve výtěžku 46 % obsahoval 22,6 g soli (S)-2-terc.butylkarboxamidpiperazinu se 2 mol kyseliny bis-(L)-pyroglutamové při ee 95 % podle chirální HPLC. Matečný loup byl odpařen a přímo použit v následujícím stupni.

Výroba (S)-2-terc.butylkarboxamid-4-terc.butoxykarbonylpiperazinu vzorce 1 ze soli vzorce 16



Materiály

sůl (S)-2-terc.butylkarboxamidpiperazinu s 2 mol kyseliny L-pyroglutamové, ee 95 %	22,6 g (50,1 mmol)
di-terc.butylidikarbonát	11,1 g (50,1 mmol)
Et ₃ N	35,5 ml (0,254 mol)
1-propanol	226 ml
EtOAc	24 ml

K soli (S)-2-terc.butylkarboxamidpiperazinu s kyselinou L-pyroglutamovou z předchozího stupně se v baňce s objemem

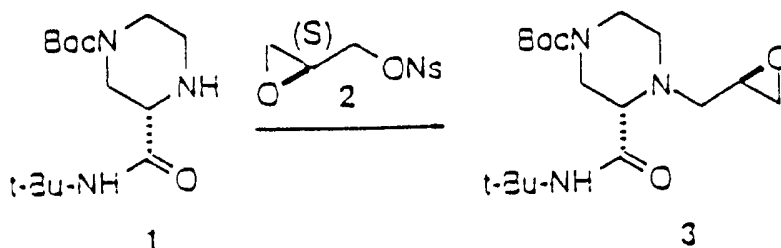
500 ml se třemi hrdly s přidávací nálevkou pod dusíkem přidá 1-propanol. Pryžovitá žlutá pevná látka se po přidání triethylaminu rychle rozpustí. Pak se v průběhu 2 hodin při teplotě 22 °C přidá roztok Boc₂O v EtOAc. Reakční směs se po skončeném přidávání nechá ještě 1 hodinu stát.

Reakci je možno sledovat pomocí HPLC a TLC, užijí se tytéž postupy jako v případě přeměny sloučeniny vzorce 15 na produkt vzorce 1.

Roztok se pak zahuští a rozpouštědlo se vymění za 200 ml ethylacetátu. Reakční směs se promyje 50 ml 7% vodného roztoku uhličitanu sodného, 2 x 30 ml vody a pak se vysuší síranem sodným a zfiltruje. Ethylacetátový roztok se odpaří a rozpouštědlo se vymění za 60 ml cyklohexanu. Pak se přidá 1 ml EtOAc a směs se vaří pod zpětným chladičem k rozpuštění všech pevných látek. Směs se zchladí a při teplotě 52 °C se přidá 50 mg produktu k zahájení krystalizace. Suspenze se v průběhu 2 hodin nechá zchladnout na 22 °C a produkt se izoluje filtrací po 1 hodině stání při teplotě 22 °C. Filtrační koláč se promyje 8 ml cyklohexanu a suší ve vakuu při teplotě 35 °C pod dusíkem, čímž se ve výtěžku 74 % (plocha při HPLC 99,9 %) získá 10,8 g výsledného produktu vzorce 1 ve formě špinavě bílého prášku (R-isomer je pod hranicí detekce).

Příklad 7

1-((R)-2',3'-epoxypropyl)-(S)-2-terc.butylkarboxamid-4-terc.butoxykarbonylpiperazin vzorce 3



Materiály

(S)-2-terc.butylkarboxamid-4- -terc.butoxykarbonylpiperazin vzorče 1	11,0 g (38,4 mmol)
(2S)-(-)-glycidyl-3-nitrobenzen- sulfonát	9,96 g (38,4 mmol)
diisopropylethylamin	5,5 ml (42,2 mmol)
DMF	38 ml

Piperazin vzorče 1 a (2S)-(+)-glycidyl-3-nitrobenzen-sulfonát vzorče 2 se rozpustí v baňce s objemem 250 ml, opatřené magnetickým míchadlem, pod dusíkem, ve směsi DMF a DIEA. Výsledný homogenní roztok se pak 9 hodin zahřívá na teplotu 60 až 62 °C.

TLC při použití 100% EtOAc jako elučního činidla a ninhydrinu jako barviva prokáže úplné spotřebování výchozího piperazinu vzorče 1.

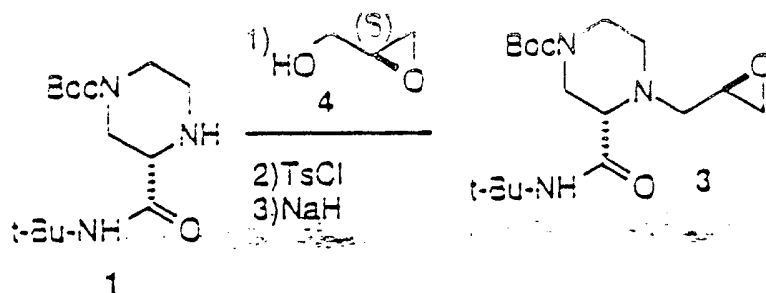
Reakce se zastaví přidáním 30 ml 5% vodného roztoku NaHCO₃. Pak se reakční směs extrahuje 400 ml isopropylacetátu. Organická fáze se promyje 3 x 50 ml vody a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří na žlutý olej. Rychlou chromatografií (sloupec SiO₂ s rozměrem 4 x 20 cm, gradientová eluce směsí EtOAc a hexanů 30 : 70 až 60 : 40) s následným odpařením frakcí s obsahem produktu se ve výtěžku 71 % získá 9,24 g produktu vzorče 3 ve formě oleje.

$[\alpha]_D^{25} = -17,7^\circ$ (c = 0,12, MeOH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, -25 °C, ppm hlavního rotameru):
170,0, 154,1, 80,2, 66,7, 56,3, 51,7, 50,8, 50,2, 47,0, 44,0,
41,9, 28,3, 28,1.

Příklad 3

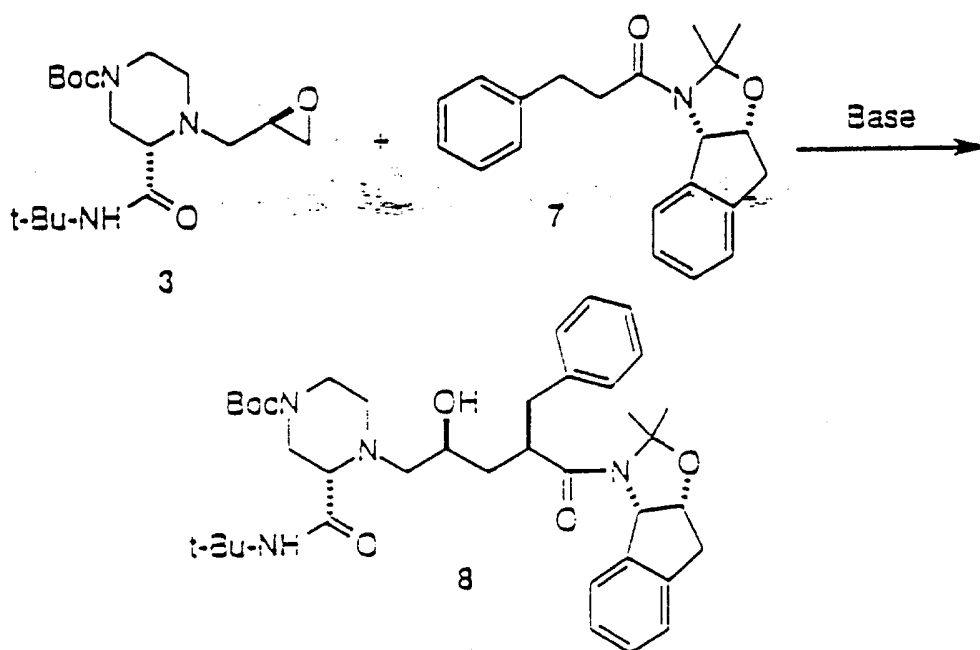
Příprava epoxidu vzorce 3 z piperazinu vzorce 1 a (S)-glycidolu vzorce 4



2,00 g, 7,00 mmol piperazinu vzorce 1 a 930 mikrolitrů, 14,0 mmol (S)-glycidolu vzorce 4 se vaří pod zpětným chladičem v 19 ml isopropanolu celkem 17 hodin a pak se reakční směs dělí mezi 100 ml ethylacetátu a 50 ml vody. Vzniklé vrstvy se oddělí a ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří na 2,4 g pryčovitého materiálu. Podíl 241 mg tohoto materiálu se zpracovává přes noc působením 2 ml pyridinu a 130 mg, 0,68 mmol p-toluensulfonychloridu a pak se roztok koncentruje na olejovitou kapalinu. Tento olej se dělí mezi 25 ml ethylacetátu a 10 ml vody. Ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří na olej. Tento surový olej se rozpustí ve 2 ml THF a přidá se 100 mg 60% disperze NaH v oleji. Po 1 hodině se směs dělí mezi 50 ml ethylacetátu a 10 ml vody. Ethylacetátová vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá požadovaný epoxid vzorce 3, jehož analytické údaje již byly uvedeny u předchozích pokusů.

Příklad 9

Příprava produktu vzorce 8 z amidu vzorce 7 a epoxidu vzorce 3



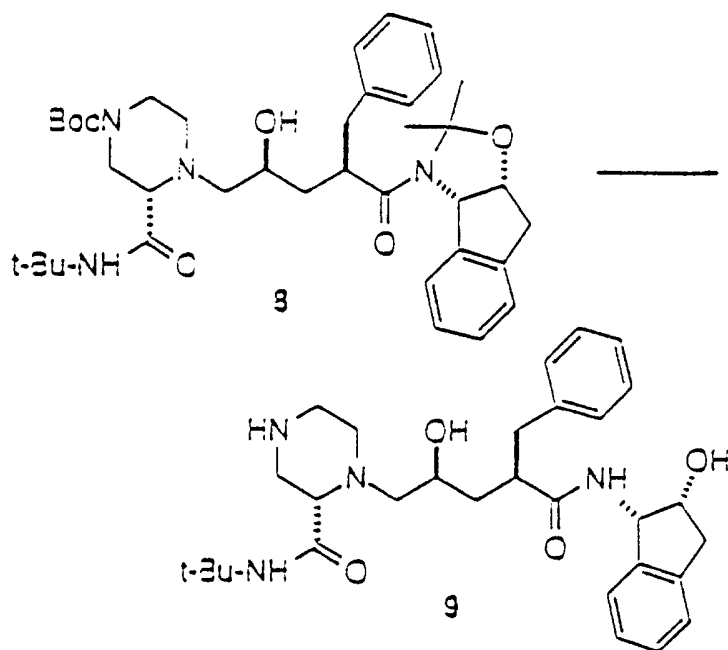
Roztok 216 mg, 0,67 mmol acetonidu vzorce 7 a 229 g , 0,67 mmol, 1,0 ekvivalentu N-Boc-piperazinepoxidu vzorce 3 ve 3,5 ml THF (KF = 22 mikrogramů/ml, KF znamená Karl Fisherovu titrací vody) ve 100 ml baňky s okrouhlým dnem, opatřené termočlánkem, magnetickým míchadlem a přívodem pro dusík se pod dusíkem zchladí na -78°C . Pak se přidá 0,9 ml, 2,1 ekvivalentu, 1,6 M roztoku n-butyllithia v hexanech, přičemž vnitřní teplota směsi se udržuje v rozmezí -78 až -73°C . Pak se reakční směs ještě 1 hodinu míchá při teplotě -76°C , načež se v průběhu 1 hodiny nechá zteplat na -25°C . Pak se směs míchá ještě 2,5 hodiny při teplotě v rozmezí -25 až -22°C . Pak se k reakční směsi přidá 5 ml

deionizované vody s teplotou $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ a směs se dělí po přidání 20 ml ethylacetátu. Po důkladném promíchání se vrstvy oddělí, ethylacetátový extrakt se promyje 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a odpaří za sníženého tlaku 3,5 kPa na surový produkt, který se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 3 : 2, čímž se ve výtěžku 20 % získá 84 mg produktu vzorce 8 ve formě bleděžluté viskosní kapaliny.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75,4 MHz) 172,6, 170,2, 154,6, 140,8, 140,4, 139,6, 129,5, 128,8, 128,1, 127,2, 126,8, 125,6, 124,1, 96,7, 80,4, 79,2, 65,9, 65,8, 62,2, 51,3, 50,1, 45,3, 43,5, 39,3, 39,1, 36,2, 28,8, 23,4, 26,5, 24,2.

Příklad 10

Příprava výsledného produktu vzorce 9



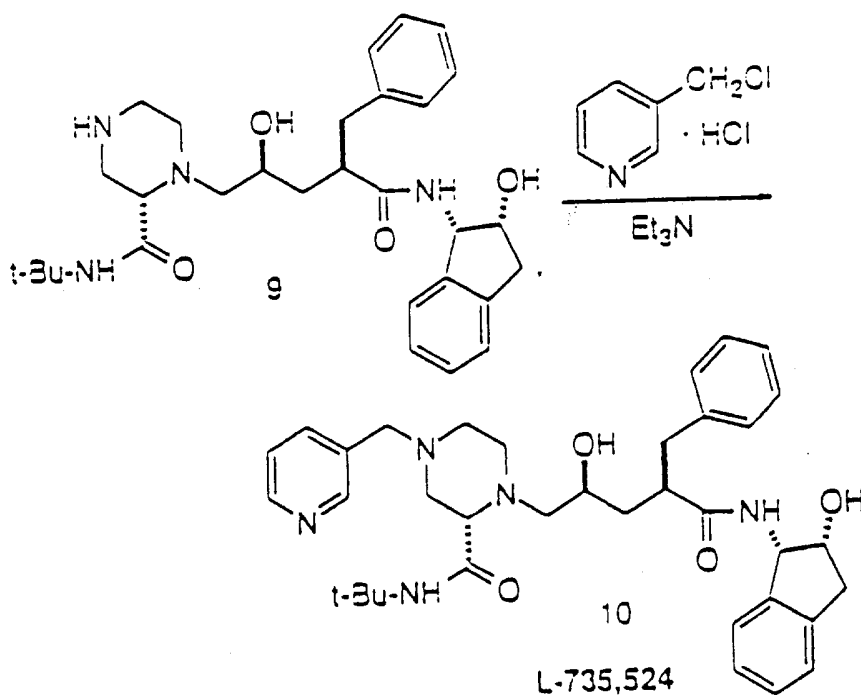
K roztoku 5,79 g, 8,73 mmol sloučeniny vzorce 8 ve 25,5 ml isopropanolu se při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá 20 ml 6N

vodného roztoku HCl, po 15 minutách se přidá ještě 10 ml koncentrované HCl. Po 1 hodině se směs zahřeje na 20 °C a nechá se stát 4 hodiny. Pak se směs zchladí na 0 °C a pH se upraví na 12,5 přidáním 13 ml 50% vodného roztoku NaOH, současně se teplota udržuje na hodnotě 29 °C nebo nižší. Pak se směs extrahuje 2 x 80 ml EtOAc, extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá 5,46 g produktu vzorce 9 ve formě bezbarvé pěny.

^{13}C -NMR (75,4 MHz, CDCl_3): 175,2, 170,5, 140,8, 140,5, 139,9, 129,1, 128,5, 127,9, 126,8, 126,5, 125,2, 124,2, 73,0, 66,0, 64,8, 62,2, 57,5, 49,5, 47,9, 46,4, 45,3, 39,6, 39,3, 38,2, 28,9.

Příklad 11

Příprava monohydrátu L-735 524



K roztoku sloučeniny vzorce 9 v 10,5 l EtOAc (KF = 10 mg/ml) z předchozího stupně se přidá 20 l DMF, vysušeného pomocí molekulového síta (KF < 30 mg/l) a směs se zahřívá na parní lázni ve vakuu při tlaku 3,6 kPa tak, aby byla oddestilována voda a/nebo jakýkoliv zbytek isopropanolu nebo ethylacetátu. Konečný objem směsi byl 13,5 litrů (KF = 1,8 mg/ml). Pak bylo přidáno 2,86 l, 20,51 mol triethylaminu při teplotě 25 °C a pak ještě 1287 g, 7,84 mol 96% 3-pikolylochlorihydrochloridu. Výsledná suspenze pak byla zahřáta na 68 °C.

Průběh reakce byl sledován pomocí HPLC za týchž podmínek jako v předchozím stupni. Bylo možno pozorovat následující doby retence:

Doba retence (min)	sloučenina
2,7	DMF
4,2	3-pikolylochlorid
4,8	L-735 524
9,1	sloučenina vzorce 9

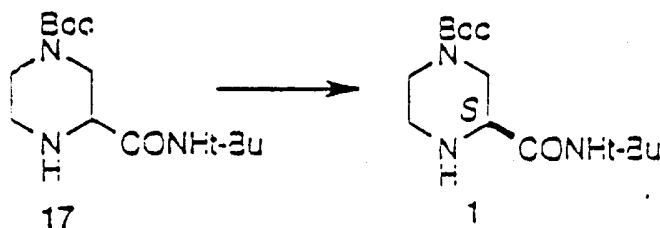
Směs byla ponechána stát při teplotě 68 °C tak dlouho, až obsah sloučeniny vzorce 9 byl nižší než 0,3 % plochy při analýze HPLC, která byla prováděna na sloupci Dupont C8-RX o výšce 25 cm při použití směsi acetonitrilu a 10 mM směsi KH_2PO_4 a K_2HPO_4 v poměru 60 : 40, průtok 10 ml/min, detekce při 220 nm.

Směs byla míchána 4 hodiny při teplotě 68 °C, pak zchlazena na 25 °C a rozdělena mezi 80 l ethylacetátu a směs 24 l nasyceného vodného NaHCO_3 a 14 l destilované vody. Směs byla promíchána při teplotě 55 °C a vrstvy byly odděleny. Ethylacetátová vrstva byla 3x promyta celkem 20 l

vody při teplotě 55 °C. Promytá ethylacetátová vrstva byla odpařena za atmosférického tlaku na konečný objem 30 litrů. Na konci této koncentrace bylo k horkému roztoku přidáno 560 ml vody, směs byla zchlazena na 55 °C a bylo přidáno malé množství monohydrátu L-735 524 k dosažení krystalizace. Pak byla směs zchlazena na 4 °C a zfiltrována k izolaci produktu. Produkt byl promyt 2 x 3 l chladného ethylacetátu a sušen ve vakuu při teplotě 25 °C, čímž bylo ve výtěžku 77,7 % získáno 2905 g L-735 524 ve formě bílé pevné látky.

Příklad 12

Kinetické dělení (S/R)-2-terc.butylkarboxamid-4-terc.-butoxykarbonylpiperazinu vzorce 17 k získání produktu vzorce 1



Materiály

surový (S/R)-2-terc.butylkarboxamid-
-4-terc.butoxykarbonylpiperazin
vzorce 17

1,40 g

(S)-2-terc.butylkarboxamid-4-terc.-
butoxykarbonylpiperazin vzorce 1
(> 99,5 % ee)

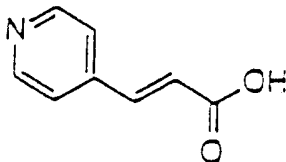
4 x 0,14 g

methylcyclohexan s 2 % obj. ethylacetátu 14 ml

Surový pryžovitý produkt vzorce 17 se rozpustí ve 14 ml směsi rozpouštědel za současného zahřátí na 90 °C. Pak se roztok nechá zchladnout a v intervalech 10 °C se přidá 0,14 f produktu vzorce 1 s ee vyšším než 99,5 %. Při teplotě 55 °C se již čtvrtý podíl 0,14 g produktu vzorce 1 nerozpustil a při dalším chlazení až na teplotu místnosti se vytvořila bílá krystalická sraženina. Po filtraci byl materiál promyt 3 ml směsi methylcyklohexanu a ethylacetátu a usušen ve vakuu pod dusíkem, čímž bylo získáno 0,95 g bílé pevné látky, při stanovení čistoty na sloupci Chiracell AS byla prokázána čistota 93 % ee.

Příklad 13

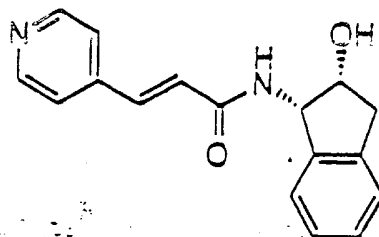
Příprava kyseliny trans-3-(4-pyridyl)akrylové



K roztoku 36,7 ml, 0,384 mol 4-pyridinkarboxaldehydu a 40 g, 0,384 mol kyseliny malonové ve 31 ml pyridinu se přidá 0,12 ml piperidinu a směs se zahřeje na 100 °C. Vyvine se velké množství oxidu uhličitého. Po 0,5 hodinách se reakční směs zchladí na teplotu místnosti, čímž se vyloučí pevný podíl, který se rozetře s 240 ml vody, roztok se zfiltruje a pevný podíl se promyje 2 x 50 ml vody a pak se suší přes noc při teplotě 42 °C ve vakuu při tlaku 1,3 kPa, čímž se získá 37,1 g bílé pevné látky s teplotou tání 295 až 297 °C.

Příklad 14

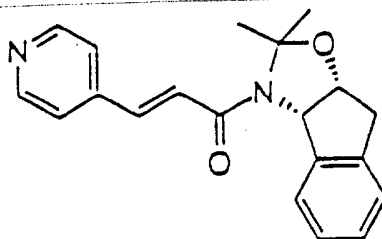
Příprava N-(2(R)-hydroxy-1(S)-indanyl)-trans-3-(4-pyridyl)-akrylamidu



K suspenzi 10,0 g, 0,067 mol kyseliny trans-3-(4-pyridyl)akrylové v 500 ml THF se přidá 10,29 ml, 0,0738 mol triethylaminu a roztok se zchladí na 0 °C. Pak se přidá ještě 8,68 ml, 0,0704 mol trimethylacetylchloridu a reakční směs se ještě 0,5 hodiny míchá. Pak se přidá ještě 10,0 g, 0,067 mol 2(R)-hydroxy-1(S)-indanu v roztoku ve 260 ml THF. Po 2 hodinách se reakční směs zahřeje na teplotu místnosti a při této teplotě se míchá dalších 15 hodin. Pak se rozpuštědlo odpaří ve vakuu a výsledná pevná látka se rozetře se 150 ml chladného ethylacetátu a vzniklý roztok se filtruje. Získaný pevný podíl se suší přes noc ve vakuu při tlaku 65 Pa, čímž se získá 18,5 g produktu jako bílé pevné látky s teplotou tání 205 až 207 °C.

Příklad 15

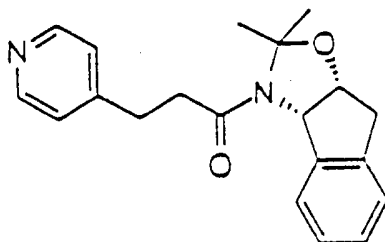
Příprava N-(1,2-N,O-isopropylidene-2(R)-hydroxy-1(S)-indanyl)trans-3-(4-pyridyl)akrylamidu



K suspenzi 18,5 g, 0,066 mol N-(2(R)-hydroxy-1(S)-indanyl)-trans-3-(4-pyridyl)akrylamidu v 700 ml methylenchloridu se přidá 49,0 ml, 0,402 mol dimethoxypropanu a pak ještě 46,8 g, 0,201 mol kyseliny (+/-)-kafrosulfonové. Po 20 minutách se vytvoří homogenní reakční směs. Pak se reakční směs míchá ještě 3 hodiny, načež se promyje 2 x 150 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva se extrahuje 3 x 200 ml methylenchloridu, organické vrstvy se spojí, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří na olejovitou kapalinu, která se pak čistí rychlou chromatografií na sloupci silikagelu s rozměry 100 x 150 mm, užije se gradientové eluce 1 : 30 : 69, 2 : 30 : 68, 3 : 30 : 67 a 5 : 30 : 65 MeOH : CHCl₃, nasycený amoniakem : CH₂Cl₂, čímž se získá 16,0 g produktu ve formě bílé pěny. R_f = 0,46 při použití směsi methanolu, chloroformu, nasyceného amoniakem a methylenchloridu v poměru 5 : 30 : 65.

Příklad 16

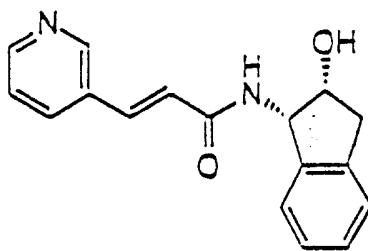
Příprava N-(1,2-N,O-isopropylidene-2(R)-hydroxy-1(S)-indanyl)-3-(4-pyridyl)propylamidu



K 16,0 g, 0,0499 mol N-(1,2-N,0-isopropylidene-2(R)-hydroxy-1(S)-indanyl)-trans-3-(4-pyridyl)akrylamidu, rozpuštěného ve 200 ml ethanolu a 200 ml THF se přidá 14,0 g Pd(OH)₂ na aktivním uhlí (20 % hmotnostních). Baňka se pak naplní vodíkem a směs se míchá 9 hodin. Pak se roztok nechá probublat argonem, zfiltruje se přes vrstvu celitu a promyje 100 ml ethanolu. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a produkt se čistí rychlou chromatografií na sloupci při použití sloupce silikagelu s rozměry 100 x 150 mm, k eluci se užije gradientu 1 : 30 : 69, 2 : 30 : 68, 3 : 30 : 67 a 5 : 30 : 65 (MeOH : CHCl₃, nasycený amoniakem : CH₂Cl₂), tomto způsobem se získá 13,8 g produktu ve formě bílé pěny. R_f = 0,5 při použití MeOH : CHCl₃, nasycený amoniakem : CH₂Cl₂ v poměru 5 : 30 : 65.

Příklad 17

Příprava N-(2(R)-hydroxy-1(S)-indanyl)-trans-3-(3-pyridyl)akrylamidu



Užije se v podstatě téhož postupu jako při výrobě N-(2(R)-hydroxy-1(S)-indanyl)-trans-3-(4-pyridyl)akrylamidu, avšak užijí se příslušné výchozí látky, čímž se získá výsledný produkt s teplotou tání 119 až 120 °C.

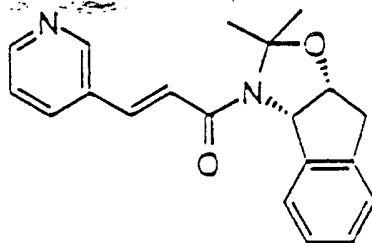
Analýza pro $C_{17}H_{16}N_2O_2 \cdot 0,65 H_2O$

vypočteno C 69,92, H 5,97, N 9,59 %

nalezeno C 69,94, H 5,74, N 9,84 %.

Příklad 18

Příprava N-(1,2-N,O-isopropylidenen-2(R)-hydroxy-1(S)-indanyl)-trans-3-(3-pyridyl)akrylamidu



Při použití v podstatě téhož postupu jako při výrobě N-(1,2-N,O-isopropylidenen-2(R)-hydroxy-1(S)-indanyl)-trans-3-(4-pyridyl)akrylamidu, avšak s příslušnými výchozími látkami je možno získat výsledný produkt s teplotou tání 134 až 136 °C.

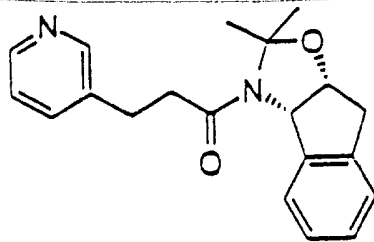
Analýza pro $C_{20}H_{20}N_2O_2 \cdot 0,25 H_2O$

vypočteno C 73,94, H 6,36, N 8,62 %

nalezeno C 73,95, H 6,18, N 8,70 %.

Příklad 19

Příprava N-(1,2-N,O-isopropylidenen-2(R)-hydroxy-1(S)-indanyl)-3-(3-pyridyl)propylamidu



Postupuje se obdobným způsobem jako při výrobě N-(1,2-N,O-isopropylidene-2(R)-hydroxy-1(S)-indanyl)-3-(4-pyridyl)propylamidu, avšak použijí se příslušné výchozí látky, čímž se získá výsledný produkt.

Vynález byl v příkladové části osvětlen na základě některých výhodných provedení, je však zřejmé, že by bylo možno navrhnout ještě celou řadu úprav a modifikací, které by rovněž spadaly do rozsahu vynálezu, tak jak je vyjádřen v následujících nárocích.

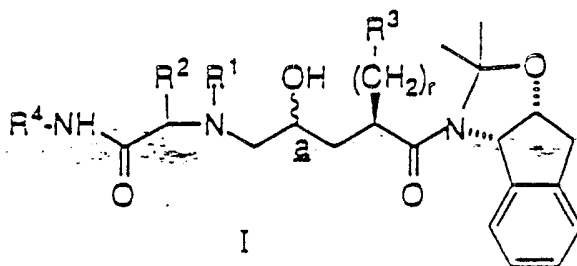
Zastupuje:

Zdenka Korejzová
Dr. ZDENKA KOREJZOVÁ

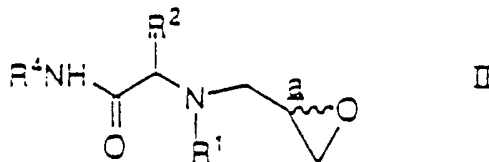
č.j.	023142
DOŠLO	28. III. 96
URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNÍCTVÍ ČSLR	

PATENTOVÉ NÁROKY

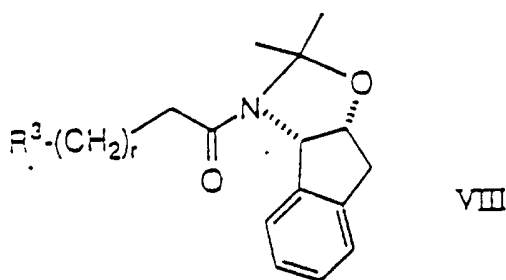
1. Způsob výroby meziproduktů pro výrobu inhibitorů HIV-proteázy, obecného vzorce I



v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II



s amidem obecného vzorce VIII



v přítomnosti silné baze při nízkých teplotách,

příčemž ve svrchu uvedených vzorcích

a jako střed prostorové konfigurace je v konfiguraci R, S nebo jde o racemát,

r znamená celé číslo 0 až 5,

G znamená 3-nitrobenzensulfonyl nebo trifluormethan-sulfonyl,

R¹ a R² se nezávisle volí ze skupin

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jednou z následujících skupin

a) hydroxyskupina,

b) alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

c) aryl, popřípadě substituovaný nejméně jednou alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, hydroxyskupinou nebo arylovým zbytkem,

d) -W-aryl nebo -W-benzyl, kde W znamená -O- nebo -S-,

e) 5 až 7-člennou cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná alespoň jedním substituentem ze skupiny

i) hydroxyskupina,

ii) alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

iii) aryl,

f) heterocyklický zbytek, popřípadě substituovaný nejméně jednou hydroxyskupinou nebo alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxyskupinou nebo Boc,

g) -NH-COO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,

h) -NH-CO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,

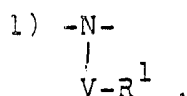
- i) $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,
- j) $-\text{COOR}$, nebo
- k) $-\left((\text{CH}_2)_m\text{O}\right)_n\text{R}$, nebo
- 3) aryl, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny
 - a) atom halogenu,
 - b) hydroxyskupina,
 - c) $-\text{NO}_2$ nebo $-\text{N}(\text{R})_2$,
 - d) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
 - e) alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovaná nejméně jednou hydroxyskupinou nebo alkokyskupinou o 1 až 3 atomech uhlíku,
 - f) $-\text{COOR}$,
 - g) $-\text{CON}(\text{R})_2$,
 - h) $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R})_2$,
 - i) $-\text{CH}_2\text{NHCOR}$,
 - j) $-\text{CN}$,
 - k) $-\text{CF}_3$,
 - l) $-\text{NHCOR}$,
 - m) arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
 - n) aryl,
 - o) $-\text{NRSO}_2\text{R}$,
 - p) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ nebo
 - q) $-\text{R}^5$ v dále uvedeném významu, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně s atomem dusíku, na nějž je vázána skupina R^1 a s atomem uhlíku, na nějž je vázána skupina R^2 monocyklický nebo bicyklický nasycený kruhový

system o 3 až 10 atomech, tvořený atomem dusíku, na nějž je vázána skupina R^1 a 2 až 9 atomy uhlíku, přičemž tento kruhový systém je popřípadě substituován nejméně jedním substituentem ze skupiny

- 1) hydroxyskupina.
 - 2) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny
 - a) atom halogenu,
 - b) hydroxyskupina,
 - c) alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,
 - d) aryl.
 - e) cykloalkylová skupina o 3 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaná alespoň jednou ze skupin
 - i) hydroxyskupina,
 - ii) alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku nebo
 - iii) aryl nebo
 - f) heterocyklický zbytek.
 - 3) alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,
 - 4) $-NH-COC-$ alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,
 - 5) $-NH-CO-$ alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,
 - 6) $-NH-SO_2-$ alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,
 - 7) heterocyklický zbytek,
 - 8) $-W-$ aryl nebo
 - 9) $-W-CO-$ aryl,
- kde W má svrchu uvedený význam, nebo

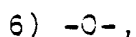
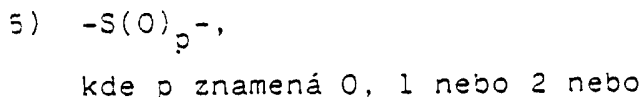
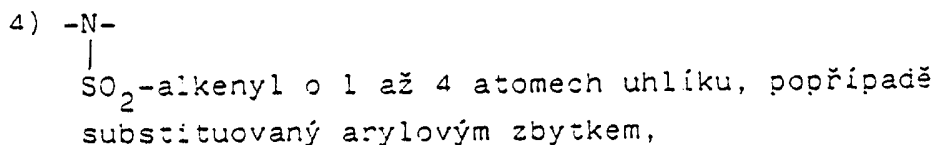
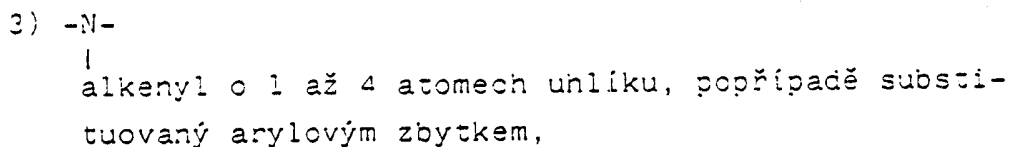
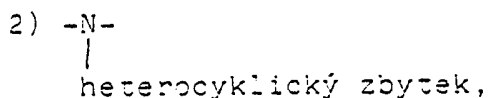
R^1 a R^2 tvoří společně s atomem dusíku, na nějž je vázána skupina R^1 a atomem uhlíku, na nějž je vázána skupina R^2 monocyklický nebo bicyklický nasycený kruhový systém, tvořený atomem dusíku, na nějž je vázána skupina R^1 , 1 až 8 atomy uhlíku a alespoň jedním nesubstituovaným nebo substituovaným heteroatomem ze skupiny



kde V chybí nebo znamená $-\text{CO-Q-}$ nebo $-\text{SO}_2\text{-Q-}$,

R^1 má svrchu uvedený význam pro případ, že jde o nezávislou skupinu, nenavázanou na R^2 ,

Q chybí nebo znamená $-\text{O-}$, $-\text{NR-}$ nebo heterocyklický zbytek, popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku,



R^3 znamená

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

- 3) cykloalkyl o 5 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou,
- 4) aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny
- a) atom halogenu,
 - b) hydroxyskupina,
 - c) $-\text{NO}_2$ nebo $-\text{N}(\text{R})_2$,
 - d) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
 - e) alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovaná nejméně jednou hydroxyskupinou nebo alkokyskupinou o 1 až 3 atomech uhlíku,
 - f) $-\text{COOR}$,
 - g) $-\text{CON}(\text{R})_2$,
 - h) $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R})_2$,
 - i) $-\text{CH}_2\text{NHCOR}$,
 - j) $-\text{CN}$,
 - k) $-\text{CF}_3$,
 - l) $-\text{NHCOR}$,
 - m) arylalkoxyskupina s alkoxylovou částí o 1 až 3 atomech uhlíku,
 - n) aryl,
 - o) $-\text{NRSO}_2\text{R}$,
 - p) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ nebo
 - q) $-\text{R}^5$ v dále uvedeném významu, nebo
- 5) znamená monocyklickou nebo bicyklickou heterocyklickou skupinu s obsahem 1 až 3 heteroatomů ze skupiny dusík, kyslík a síra, například 2-pyridyl, 3-pyridyl, nebo 4-pyridyl, popřípadě substituovaný skupinou R^5 a popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny

- a) atom halogenu,
- b) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo
- c) alkoxy skupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

m znamená 2, 3, 4 nebo 5,

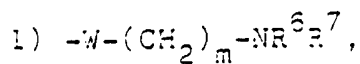
n znamená 0, 1, 2 nebo 3,

R znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

R_x znamená atom vodíku nebo aryl,

R⁴ znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem a

R⁵ znamená



kde W a m mají svrchu uvedený význam a

R⁶ a R⁷ se nezávisle volí z následujících skupin

a) atom vodíku,

b) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny

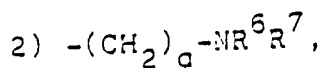
- i) alkoxy skupina o 1 až 3 atomech uhlíku,
- ii) hydroxy skupina nebo
- iii) $-N(R)_2$,

c) aromatický heterocyklický zbytek, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny

- i) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo
- ii) $-N(R)_2$.

d) R⁶ a R⁷ tvoří spolu s atomem dusíku, na něž jsou vázány 5 až 7-členný heterocyklický zbytek, například morfolinový zbytek, obsahující až 2 další heteroatomy ze skupiny $-N(R)$, $-O-$, $-S-$,

~~-S(O)- nebo -S(O)₂, přičemž heterocyklický zbytek je popřípadě substituován alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku,~~



kde q znamená celé číslo 1 až 5 a R^6 a R^7 mají svrchu uvedený význam s výjimkou atomu vodíku nebo nesubstituovaného alkylového zbytku o 1 až 6 atomech uhlíku, nebo

3) benzofuryl, indólyl, azacykloalkyl, azabicykloalkyl o 7 až 11 atomech uhlíku v cykloalkylové části nebo benzopiperidinyl, popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku,

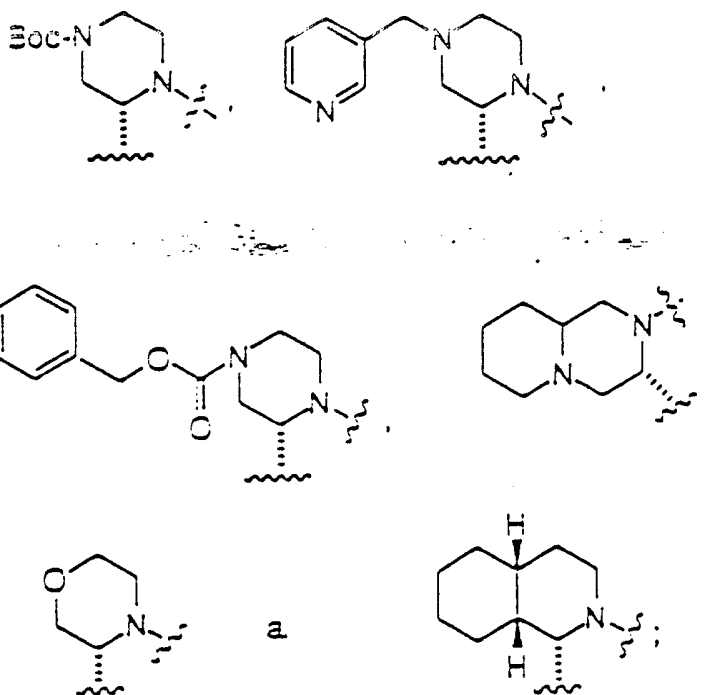
aryl znamená fenyl nebo naftyl,

heterocyklický zbytek je stabilní 5 až 7-členný monocyklický nebo bicyklický nebo stabilní 7 až 10-členný bicyklický heterocyklický kruhový systém, v němž kterýkoliv kruh může být nasycený nebo nenasycený a který je tvořen atomy uhlíku a jedním až třemi heteroatomy ze skupiny dusík, síra nebo kyslík.

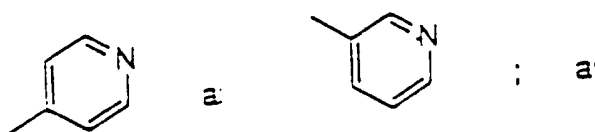
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se silná baze volí ze skupiny n-butyllithium, s-butyllithium, terc.butyllithium, lithiumdiisopropylamid, lithiumisopropylcyklohexylamid, lithiumpyrrolidid, lithium-tetramethylpiperidid, fenyllithium, isopropylmagnesiumchlorid a isobutylmagnesiumchlorid.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se metalace amidu vzorce VIII provádí při nízké teplotě -82 až -40 °C a reakce metalovaného derivátu vzorce VIII se sloučeninou vzorce II se provádí při teplotě -50 až -10 °C.

4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že střed a prostorového uspořádání má konfiguraci S, r = 1, R¹ a R² společně tvoří cyklickou strukturu ze skupiny

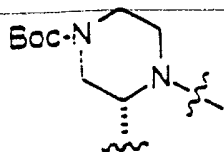


R³ se volí ze skupiny fenyl,

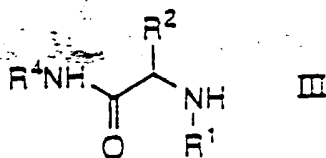


R⁴ znamená terc.butyl.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako silná base užíje n-butyllithium, R³ znamená fenyl a R¹ a R² spolu tvoří skupinu



6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina obecného vzorce II získá reakcí aminu obecného vzorce III



s glycidolem obecného vzorce IV



kde G je ochranná skupina, a to 3-nitrobenzensulfonyl nebo trifluormethansulfonyl,

v přítomnosti baze.

7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se uvede do reakce glycidol vzorce IV, v němž G znamená 3-nitrobenzensulfonyl.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako amin vzorce III nechá reagovat (S)-2-terc.butylkarboxamid-4-terc.butoxykarbonylpiperazin.

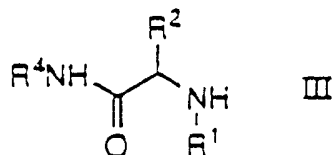
9. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se dále postupuje tak, že se

- a) roztok (S)(R)-2-terc.butylkarboxamidpiperazinu uvede ve směsi vody a organického rozpouštědla do reakce s kyselinou ze skupiny kyselina (+) nebo (-)-vinná, kyselina (+) nebo (-)-mandlová, kyselina (+) nebo (-)-dibenzoylvinná, kyselina D- nebo L-pyroglutamová, kyselina (+) nebo (-)-di-O, O'-p-toluylvinná, kyselina (+) nebo (-)-jablečná, kyselina (+) nebo (-)-10-kafrosulfonová, kyselina (+) nebo (-)-3-brom-10-kafrosulfonová, nebo kyselina (+) nebo (-)-3-chlor-10-kafrosulfonová,
- b) směs se zahřeje k rozpuštění jakéhokoliv vytvořeného pevného podílu,
- c) směs se zchladí,
- d) výsledný (S)-2-terc.butylkarboxamidpiperazin se z matečného louhu oddělí jako krystalická sraženina a
- e) izolovaný (S)-enantiomer se zpracuje působením báze a pak reakcí s Boc_2O ,

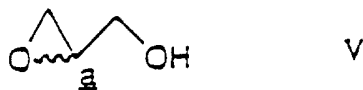
za vzniku (S)-2-terc.butylkarboxamid-4-terc.butoxykarbonylpiperazinu.

10. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

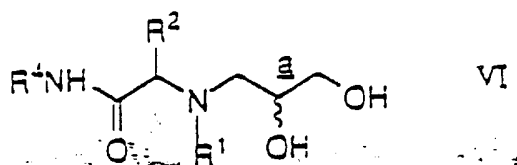
- a) uvede do reakce amin obecného vzorce III



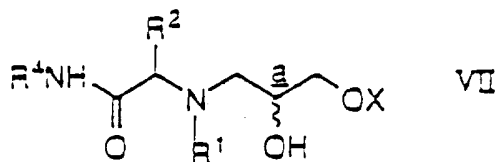
glycidolem obecného vzorce V



za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



- b) na sloučeninu obecného vzorce VI se působí aktivačním činidlem ze skupiny p-toluensulfonylchlorid, methansulfonylchlorid a anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII

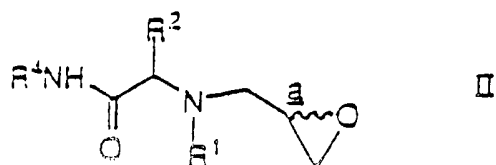


kde X znamená p-toluensulfonyl, methansulfonyl nebo trifluormethansulfonyl, a

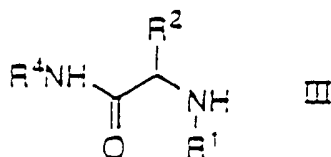
- c) na sloučeninu obecného vzorce VII se působí silnou bází za vzniku sloučeniny obecného vzorce II.

11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se silná база ve stupni c) volí ze skupiny NaH, KOC(CH₃)₃, KOC(CH₃)₂CH₂CH₃, NaOC(CH₃)₂CH₂CH₃, lithium-diisopropylamid, n-butyllithium a lithium bis(trimethylsilylamid a X znamená p-toluensulfonyl.

12. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce II



v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se uvede do reakce amin obecného vzorce III



s glycidolem obecného vzorce IV



v přítomnosti baze,

příčemž ve svrchu uvedených vzorcích

a jako střed prostorového uspořádání je v konfiguraci R nebo S nebo jde o racemickou směs,

G znamená ochrannou skupinu ze skupiny 3-nitrobenzen-sulfonyl a trifluormethansulfonyl,

R¹ a R² se nezávisle volí ze skupiny

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny

a) hydroxyskupina,

b) alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

- c) aryl, popřípadě substituovaný nejméně jednou alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, hydroxyskupinou nebo arylovým zbytkem,
- d) -W-aryl nebo -W-benzyl, kde W znamená -O- nebo -S-,
- e) 5 až 7-člennou cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná alespoň jedním substituentem ze skupiny
- i) hydroxyskupina,
 - ii) alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku nebo
 - iii) aryl,
- f) heterocyklický zbytek, popřípadě substituovaný nejméně jednou hydroxyskupinou nebo alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxyskupinou nebo Boc,
- g) -NH-COC-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,
- h) -NH-CO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,
- i) -NH-SC₂-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,
- j) -COOR, nebo
- k) -((CH₂)_mO)_nR, nebo
- 3) aryl, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny
- a) atom halogenu,
 - b) hydroxyskupina,
 - c) -NO₂ nebo -N(R)₂,
 - d) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
 - e) alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou nejméně jednou hydroxyskupinou nebo alkokyskupinou o 1 až 3 atomech uhlíku,

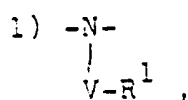
- f) $-\text{COOR}$,
- g) $-\text{CON}(\text{R})_2$,
- h) $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R})_2$,
- i) $-\text{CH}_2\text{NHCOR}$,
- j) $-\text{CN}$,
- k) $-\text{CF}_3$,
- l) $-\text{NHCOR}$,
- m) arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
- n) aryl,
- o) $-\text{NRSO}_2\text{R}$,
- p) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ nebo
- q) $-\text{R}^5$ v dále uvedeném významu, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně s atomem dusíku, na nějž je vázána skupina R^1 a s atomem uhlíku, na nějž je vázána skupina R^2 monocyklický nebo bicyklický nasycený kruhový systém o 3 až 10 atomech, tvořený atomem dusíku, na nějž je vázána skupina R^1 a 2 až 9 atomy uhlíku, přičemž tento kruhový systém je popřípadě substituován nejméně jedním substituentem ze skupiny

- 1) hydroxyskupina,
- 2) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny
 - a) atom halogenu,
 - b) hydroxyskupina,
 - c) alkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,
 - d) aryl,
 - e) cykloalkylová skupina o 5 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaná alespoň jednou ze skupin

- i) ~~hydroxyskupina,~~
ii) alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku nebo
iii) aryl nebo
f) heterocyklický zbytek,
- 3) alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,
4) -NH-COO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,
5) -NH-CO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,
6) -NH-SO₂-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,
7) heterocyklický zbytek,
8) -W-aryl nebo
9) -W-CO-aryl,
- kde W má svrchu uvedený význam, nebo

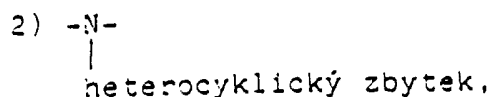
R¹ a R² tvoří společně s atomem dusíku, na nějž je vázána skupina R¹ a atomem uhlíku, na nějž je vázána skupina R² monocyklický nebo bicyklický nasycený kruhový systém, ^{o 3 až 10 atomech uhlíku} tvořený atomem dusíku, na nějž je vázána skupina R¹, 1 až 8 atomy uhlíku a alespoň jedním nesubstituovaným nebo substituovaným heteroatomem ze skupiny



kde V chybí nebo znamená -CO-Q- nebo -SO₂-Q-,

R¹ má svrchu uvedený význam pro případ, že jde o nezávislou skupinu, nenávanou na R²,

Q chybí nebo znamená -O-, -NR- nebo heterocyklický zbytek, popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku.



3) $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ \text{alkenyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substi-} \\ \text{tuovaný arylovým zbytkem,} \end{array}$

4) $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ \text{SO}_2\text{-alkenyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě} \\ \text{substituovaný arylovým zbytkem,} \end{array}$

5) $-S(O)_p-$,
kde p znamená 0, 1 nebo 2 nebo

6) $-O_m-$

m znamená 2, 3, 4 nebo 5,

n znamená 0, 1, 2 nebo 3,

R znamená vodík nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

R_x znamená vodík nebo aryl a

R^4 znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

příčemž arylový zbytek se volí ze skupiny fenyl nebo naftyl a heterocyklický zbytek je stálý 5 až 7-členný mono- nebo bicyklický nebo 7- až 10-členný bicyklický heterocyklický kruhový systém, v němž kterýkoliv kruh může být nasycený nebo nenasycený a který je tvořen atomy uhlíku a 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra.

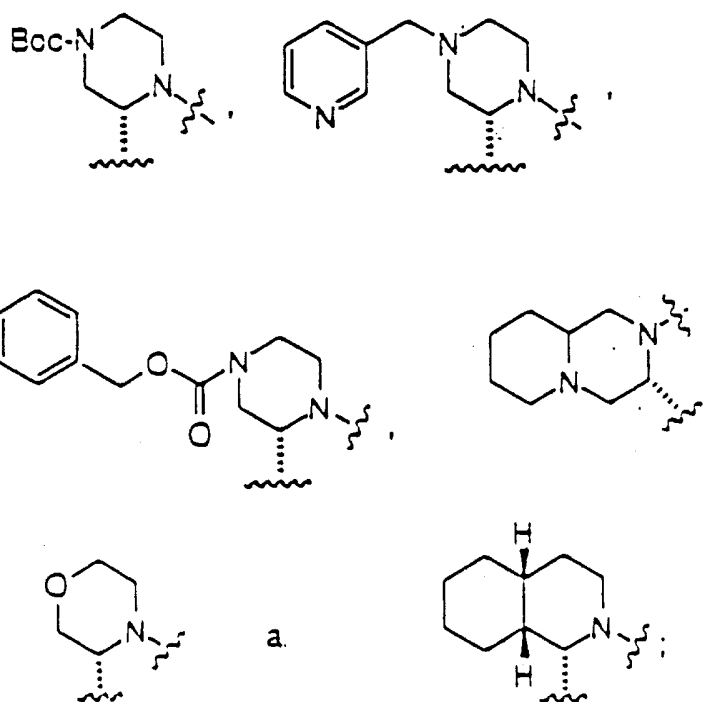
13. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se baze volí ze skupiny diisopropylethylamin, uhličitán draselný, uhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný, triethylamin, pyridin a dimethylanilin.

14. Způsob podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reakce provádí v rozpouštědle ze skupiny

dimethylformamid, N-methylpyrrolidinon, aceton, butanon, acetonitril, terc.butylalkohol, terc.amylalkohol, 2-propanol, N-ethylpyrrolidinon, 1,1,3,3-tetramethyl močovina, dimethylsulfoxid, 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon, tetramethylsulfon, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, pyridin a voda nebo směs těchto rozpouštědel.

15. Způsob podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako base užije diisopropylethylamin a uhličitán draselný a rozpouštědlo se volí ze skupiny dimethylformamid, N-methylpyrrolidinon, aceton, 2-butanon a acetonitril.

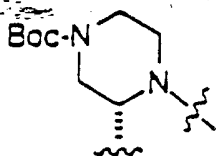
16. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se užije glycidol obecného vzorce IV, v němž střed a prostorového uspořádání má konfiguraci S a G znamená nitrobenzensulfonyl a amin obecného vzorce III, v němž R¹ a R² společně tvoří cyklickou strukturu ze skupiny



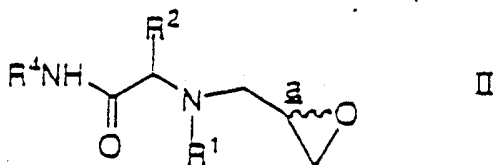
a R^4 znamená terc.butyl.

17. Způsob podle nároku 16, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se jako rozpouštědlo užije dimethylformamid a jako báze se užije diisopropylethylamin.

18. Způsob podle nároku 17, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se užije amin obecného vzorce III, v němž R^1 a R^2 společně tvoří skupinu



19. Sloučenina obecného vzorce II



kde

střed a prostorového uspořádání je v konfiguraci R nebo S nebo jde o racemát,

R^1 a R^2 se nezávisle volí ze skupin

- 1) atom vodíku,
- 2) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jednou z následujících skupin
 - a) hydroxyskupina,
 - b) alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

- c) aryl, popřípadě substituovaný nejméně jednou alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, hydroxyskupinou nebo arylovým zbytkem,
- d) -W-aryl nebo -W-benzyl, kde W znamená -O- nebo -S-,
- e) 5 až 7-člennou cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná alespoň jedním substituentem ze skupiny
- i) hydroxyskupina,
 - ii) alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku nebo
 - iii) aryl,
- f) heterocyklický zbytek, popřípadě substituovaný nejméně jednou hydroxyskupinou nebo alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxyskupinou nebo Boc,
- g) -NH-COO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,
- h) -NH-CO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,
- i) -NH-SO₂-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,
 - j) -COOR, nebo
 - k) -((CH₂)_mO)_nR, nebo
- 3) aryl, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny
- a) atom halogenu,
 - b) hydroxyskupina,
 - c) -NO₂ nebo -N(R)₂,
 - d) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
 - e) alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou nejméně jednou hydroxyskupinou nebo alkoxykupinou o 1 až 3 atomech uhlíku,

- f) $-\text{COOR}$,
- g) $-\text{CON}(\text{R})_2$,
- h) $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R})_2$,
- i) $-\text{CH}_2\text{NHCOR}$,
- j) $-\text{CN}$,
- k) $-\text{CF}_3$,
- l) $-\text{NHCOR}$,
- m) arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,
- n) aryl,
- o) $-\text{NRSO}_2\text{R}$,
- p) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ nebo
- q) $-\text{R}^5$ v dále uvedeném významu, nebo

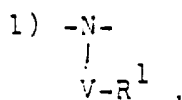
R^1 a R^2 tvoří společně s atomem dusíku, na nějž je vázána skupina R^1 a s atomem uhlíku, na nějž je vázána skupina R^2 monocyklický nebo bicyklický nasycený kruhový systém o 3 až 10 atomech, tvořený atomem dusíku, na nějž je vázána skupina R^1 a 2 až 3 atomy uhlíku, přičemž tento kruhový systém je popřípadě substituován nejméně jedním substituentem ze skupiny

- 1) hydroxyskupina,
- 2) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny
 - a) atom halogenu,
 - b) hydroxyskupina,
 - c) alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku,
 - d) aryl.

- e) cykloalkylová skupina o 5 až 7 atomech uhlíku,
popřípadě substituovaná alespoň jednou ze skupin
- i) hydroxyskupina,
 - ii) alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku nebo
 - iii) aryl nebo
- f) heterocyklický zbytek,
- 3) alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,
 - 4) -NH-COO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,
 - 5) -NH-CO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,
 - 6) -NH-SO₂-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,
 - 7) heterocyklický zbytek,
 - 8) -W-aryl nebo
 - 9) -W-CO-aryl,

kde W má svrchu uvedený význam, nebo

R¹ a R² tvoří společně s atomem dusíku, na nějž je vázána skupina R¹ a atomem uhlíku, na nějž je vázána skupina R² monocyklický nebo bicyklický nasycený kruhový systém, o 3 až 10 atomech uhlíku, tvořený atomem dusíku, na nějž je vázána skupina R¹, 1 až 8 atomy uhlíku a alespoň jedním nesubstituovaným nebo substituovaným heteroatomem ze skupiny



kde V chybí nebo znamená -CO-Q- nebo -SO₂-Q-,

R¹ má svrchu uvedený význam pro případ, že jde o nezávislou skupinu, nenávanou na R²,

Q chybí nebo znamená -O-, -NR- nebo heterocyklický zbytek, popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku.

- 2) $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ \text{heterocyklický zbytek,} \end{array}$
- 3) $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ \text{alkenyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substi-} \\ \text{tuovaný arylovým zbytkem,} \end{array}$
- 4) $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ \text{SO}_2\text{-alkenyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě} \\ \text{substituovaný arylovým zbytkem,} \end{array}$
- 5) $-S(O)_p-$,
kde p znamená 0, 1 nebo 2 nebo

m znamená 2, 3, 4 nebo 5,

n znamená 0, 1, 2 nebo 3,

R znamená vodík nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

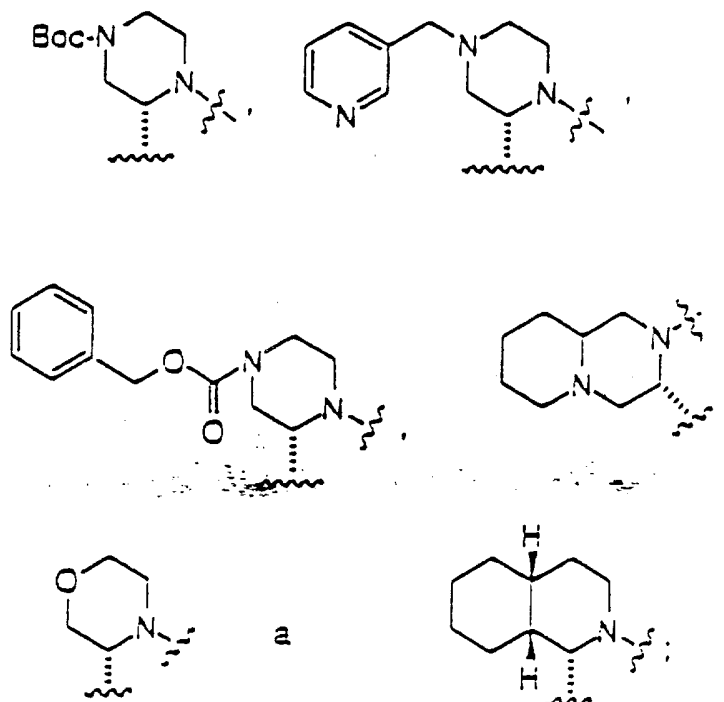
R_x znamená atom vodíku nebo aryl a

R^4 znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

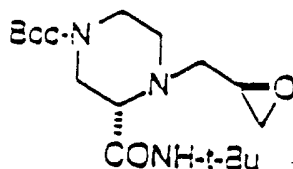
příčemž arylovým zbytkem je fenyl nebo naftyl a

heterocyklický zbytek je stálý 5 až 7-členný mono- nebo bicyklický nebo stálý 7 až 10-členný bicyklický heterocyklický kruhový systém, v němž kterýkoliv v z kruhů může být nasycený nebo nenasycený a který je tvořen atomy uhlíku a 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, kyslík a síra.

20. Sloučenina obecného vzorce II podle nároku 19, v níž střed a má konfiguraci S , R^4 znamená terc.butyl a R^1 a R^2 společně tvoří cyklickou strukturu ze skupiny



21. Složenina vzorce



22. Způsob výroby a oddělení (S)-2-terc, butylkarboxamidpiperazinu, vyznačujícím se tím, že se

- a) roztok (S)(R)-2-terc. butylkarboxamidpiperazinu uvede ve směsi vody a organického rozpouštědla do reakce s kyselinou ze skupiny kyselina (+) nebo (-)-vinná, kyselina (+) nebo (-)-mandlová, kyselina (-) nebo (-)-dibenzoylvinná, kyselina D- nebo L-pyroglutamová, kyselina (+) nebo (-)-di-O, O'-p-toluylvinná, kyselina (+) nebo (-)-jablečná, kyselina (+) nebo (-)-10-kafo-

sulfonová, kyselina (+) nebo (-)-3-brom-10-kafrosulfonová, nebo kyselina (+) nebo (-)-3-chlor-10-kafrosulfonová,

- b) směs se zahřeje k rozpuštění jakéhokoliv vytvořeného pevného podílu,
- c) směs se zchladí,
- d) v případě, že vysrážené krystalky jsou převážně tvořeny (S)-antipodem, oddělí se tyto krystalky od matečného louhu a
- e) v případě, že se (S)-antipod nachází v převážně matečném louhu, oddělí se vysrážené krystalky od matečného louhu a (S)-antipod se pak izoluje z matečného louhu.

23. Způsob podle nároku 22, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se v prvním stupni užije kyselina (1S)-(1)-10-kafrosulfonová nebo kyselina (L)-pyroglutamová.

24. Způsob podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se organické rozpouštědlo ve směsi vody a organického rozpouštědla volí ze skupiny tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, acetonitril, dimethylformamid, 1-methyl-2-pyrrolidinon, dimethoxyethan, ethylacetát, alkohol o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo směs těchto rozpouštědel.

25. Způsob podle nároku 24, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se organické rozpouštědlo volí z alkoholů o 1 až 4 atomech uhlíku nebo ze směsí takových alkoholů s acetonitrilem.

26. Způsob podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako alkohol užije 1-propanol nebo ethanol.

27. Způsob podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m , že množství vody ve směsi vody a organického rozpouštědla je 15 % objemových nebo nižší.

28. Způsob podle nároku 27, v y z n a č u j í c í s e t í m , že množství vody ve směsi vody a organického rozpouštědla je 5 % objemových nebo nižší.

29. Způsob podle nároku 28, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se ve stupni c) směs chladí na teplotu 20 °C až teplotu místnosti.

Zastupuje:

Zdenka Korejzová
DR. ZDENKA KOREJZOVÁ