



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: a 2001 00414

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: 11.07.1994

(62) Divizată din cererea:
Nr. 96-00068

(30) Prioritate: 16.07.1993 US 092.627;

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(41) Data publicării cererii:

(87) Publicare internațională:
Nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.11.2001 BOPI nr. 11/2001

(56) Documente din stadiul tehnicii:
EP 0541168; US 5169952

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(71) Solicitant: MERCK & CO. INC., RAHWAY, NEW JERSEY, US;

(73) Titular: MERCK & CO. INC., RAHWAY, NEW JERSEY, US;

(72) Inventatori: ASKIN DAVID, WARREN, US; REIDER PAUL, WESTFIELD, US; ROSSEN KAI,
WESTFIELD, US; VARSOLONA RICHARD J., SCOTCH PLAINS, US; WELLS KENNETH
M., SOMERVILLE, US;

(74) Mandatar: ROMINVENT S.A., BUCUREȘTI;

(54) **PROCEDEU PENTRU PREPARAREA
(S)-2-TERȚ-BUTIL-CARBOXAMIDPIPERAZINEI**

(57) **Rezumat:** Prezenta invenție se referă la un procedeu pentru prepararea (S)-2- *tert*-butilcarboxamidpiperazinei, compus intermediar pentru prepararea unor derivați heterociclici inhibitori de protează HIV (virusul imuno-deficienței umane), în special folosiți în prepararea N-{2(R)-hidroxi-1 (S)-indanil} -2 (R)-

fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-{1-(3-piridilmetil)-2(S)-N'-(*tert*-butilcarboxamido)piperazinil}pentanamidei (L-735524) sau săruri acceptabile farmaceutice.

Revendicări: 8

RO 117176 B1



Prezenta invenție se referă la un procedeu pentru prepararea (S)-2-*tert*-butilcarboxamidpiperazinei, compus intermediar pentru prepararea unor derivați heterociclici inhibitori de protează HIV (virusul imunodeficienței umane). Procedeu de preparare se referă în special la compusul intermediar pentru prepararea N-{2(R)-hidroxi-1(S)-indanil}-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-(1-{4-(3-piridilmetil)-2(S)-N'-(*tert*-butilcarboxamido)piperazinil})pentanamidei (L-735524) sau a sărurilor acceptabile farmaceutic. Acești compuși sunt importanți în prevenirea infecției cu HIV, în tratamentul infecției cu HIV și tratamentul sindromului deficienței umane dobândite, care rezultă (SIDA).

Agentul etiologic al bolii complexe, care include distrugerea progresivă a sistemului imunitar (sindromul imunodeficienței dobândite; SIDA) și degenerarea sistemului nervos central și periferic, este un retrovirus denumit virusul imunodeficienței umane (HIV). Acest virus a fost cunoscut anterior ca LAV, HTLV-III sau ARV.

O trăsătură comună a replicării retrovirusului este prelucrarea post-translațională extensivă a poliproteinelor precursorare, printr-o protează codificată viral pentru generarea proteinelor virale mature, necesare pentru asamblarea virusului și funcționare. Inhibarea acestei prelucrări previne producerea de virus normal infecțios. De exemplu, Kohl N.E. ș.a., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85, 4686 (1988) a demonstrat că inactivarea genetică a proteazei codificate HIV a avut ca rezultat producerea de particule virale imature neinfecțioase. Aceste rezultate arată că inhibarea proteazei HIV reprezintă o metodă viabilă pentru tratamentul SIDA și pentru prevenirea sau tratamentul infecției prin HIV.

Secvența nucleotidică a HIV arată prezența unei gene pol într-un cadru de citire deschis (Ratner L ș.a., *Nature*, 313, 277 (1985)). Omologia secvenței aminoacide furnizează evidența că secvența pol codifică revers transcriptaza, o endonuclează și o protează HIV (Toh H. ș.a., *EMBO J.* 4, 1267 (1985); Power M.D. ș.a., *Science*, 231, 1567 (1986); Pearl L.H. ș.a., *Nature*, 329, 351 (1987)).

Sunt cunoscute compusul L-735524 și obținerea acestuia ca inhibitor ai proteazei HIV (EP 0541168). Sinteza compusului L-7335524 și a compuşilor înrudiți s-a realizat prin intermediul unui procedeu în 12 etape, care folosește o dihidro-5(S)-hidroximetil-3-(2H)-furanonă protejată la gruparea hidroxi, care s-a alchilat și a implicat înlocuirea unei grupări alcool reziduale pe furanona alchilată cu un rest piperidinic. Produsul cuplat a fost apoi hidrolizat pentru deschiderea inelului furanonei la un rest hidroxiacid și în final acidul este cuplat cu 2(R)-hidroxi-1(S)-aminoindan (EP 0541168). Procedeu necesită timp și muncă intensă, și folosirea de reactivi și materii prime dificil de procurat.

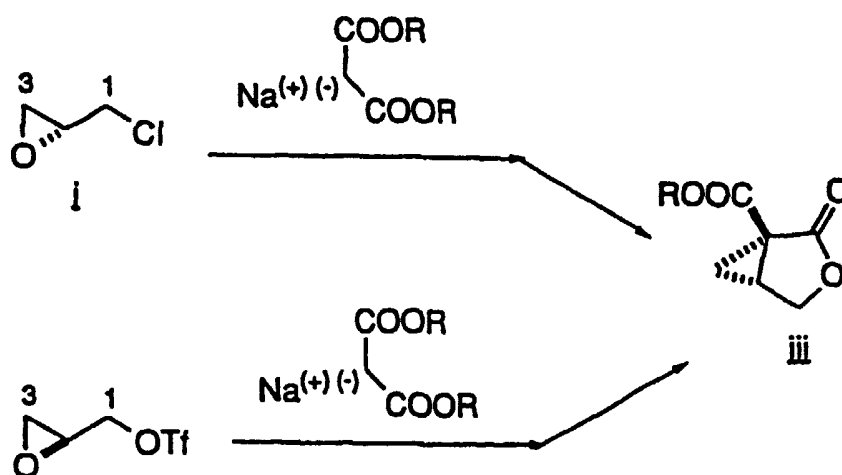
O cale modificată pentru pentru prepararea compusului L-7335524 și a compuşilor înrudiți se bazează pe alchilarea diastereoselectivă a enolatului derivat de la N-{2(R)-hidroxi-1(S)-indan-N,O-izopropilidenil}-3-fenilpropanamidă, în care s-a introdus unitatea C₃-C₅ ca o grupare alil și s-a oxidat ulterior. În acest procedeu intervin câteva probleme: (a) sunt necesare 4 etape pentru efectuarea introducerii fragmentului glicidil la C3, (b) în procedeu se folosește OsO₄, care este extrem de toxic și (c) în etapa de dihidroxilare se obține diastereoselectivitate scăzută. Astfel, un procedeu dorit ar putea introduce direct unitatea C3 în forma chirală, corect oxidată.

Suplimentar, sinteza intermediarului piperazinic chiralic s-a efectuat de la acid 2-pirazincarboxilic printr-un procedeu în 6 etape și a necesitat folosirea unor reactivi

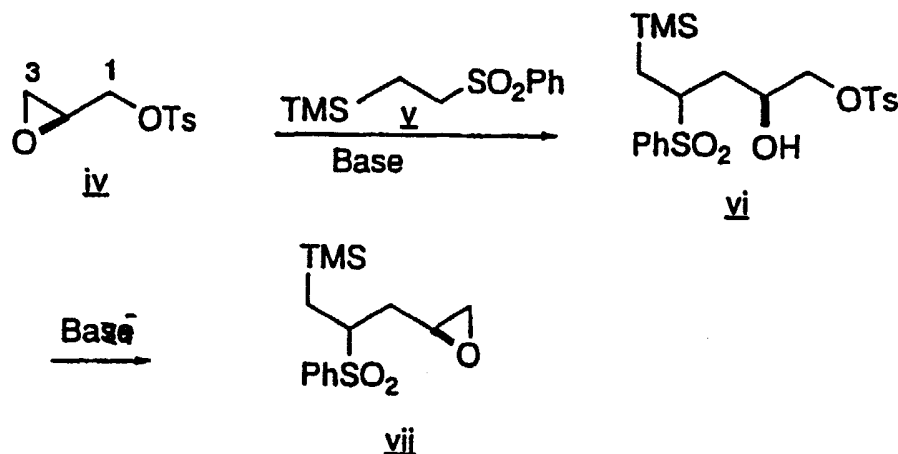
dificil de procurat, precum BOC-ON și EDC. Astfel, ar fi de dorit o cale mai scurtă până la intermediarul piperazinic și care, de asemenea, să nu folosească reactivi dificili de procurat.

Sunt cunoscute, de asemenea, condensări ale carbanionilor stabilizați cu glicidol și derivații săi (activați sau neactivați); cu toate acestea, nu sunt cunoscute procedee pentru a se obține direct un nou epoxid cu randament bun (Hanson R.M., *Chem. Rev.*, 1991, 91, 437-475. În cazul derivaților glicidol activați și nucleofililor carbonici, acest fapt se datorează inițial "dublei" aditii a nucleofilului la produsul epoxidic, anticipată și nedorită.

S-au demonstrat condensări ale carbanionilor stabilizați cu derivați glicidol neracemici activați: anionul malonat s-a cuplat atât cu epiclorhidrină neracemică i, cât și cu triflat de glicidil neracemic ii, pentru a da ciclopropi-lactonă iii (Pirrung M.C., *Helvetica Chimica Acta* 1989, 72, 1301-1310 și Burgess K. ș.a., *J. Org. Chem.* 1992, 57, 5931-5936). Astfel, în acest caz, intermediarul epoxidic este supus reacției ulterioare pentru a da sistemul inelar ciclopropil. În cazul i, reacția inițială cu anionul malonat se întâlnește la terminusul epoxi (C3), în timp ce cu ii, reacția inițială are loc la terminusul triflat C1.

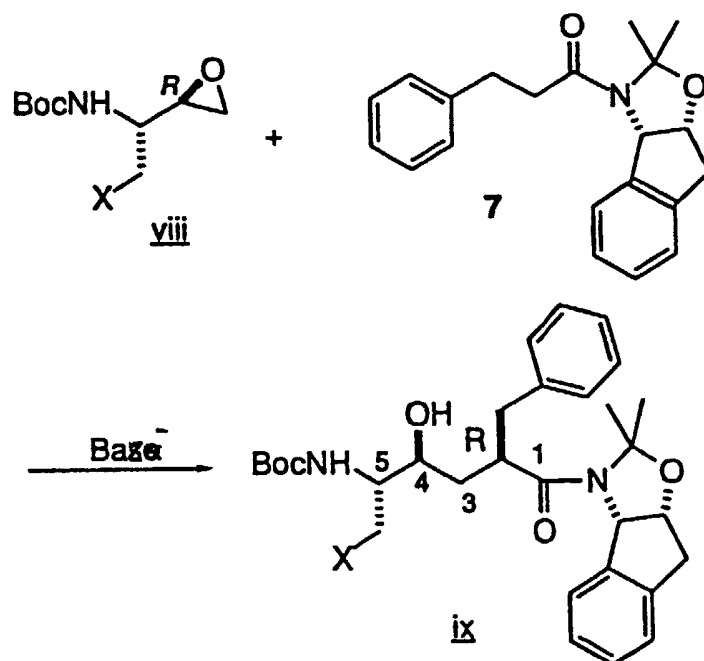


Un exemplu asemănător este reacția carbanionului stabilizat cu sulfonă derivat de la y cu glicidilul tosilat iv, pentru a se obține hidroxitosilatul vi (Baldwin J.E., ș.a., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992, 1249-1251). În acest caz, este necesară o etapă suplimentară pentru conversia intermediarului hidroxi-tosilat vi la epoxidul vii dorit.



În mod similar, nu se cunoaște și nu este de așteptat ca nucleofilii de azot să poată fi adăugați selectiv la derivați glicidoli activi, cu randamente bune, fără dificultatea dublei aditii.

Este, de asemenea, cunoscută în domeniu condensarea enolaților amidici derivați de la N-{2(R)-hidroxi-1(S)-indan-N,O-izopropilidenil}-3-fenilpropanamidă 7 cu epoxizi alfa-amino protejați viii pentru a da intermediari izosteri hidroxietilen dipeptidici ix cu un grad ridicat de stereeocontrol pentru stereocentrul C2-(R) (Askin D. ș. a., *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 2771-2773 și brevet **US 5169952**). După hidroliză se obțin inhibitori izosteri hidroxietilen dipeptidici deprotejați.



Rezoluția acidului 2-piperazincarboxilic cu (+)-CSA este cunoscută (Felder E., *Helvetica Chim. Acta*, 1960, 43, 888). Totuși, nu se cunosc exemple de rezoluție ale piperazinamidelor.

Procedeul conform invenției înlătură dezavantajele procedeelelor cunoscute prin aceea că, în scopul obținerii și separării (S)-2-terț-butilcarboxamidpiperazinei, cuprinde etapele:

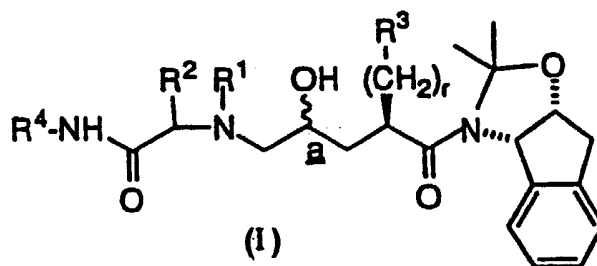
- contactarea unei soluții de (S)(R) -2-terț-butilcarboxamidpiperazină cu un acid, într-un amestec de solvent organic - apă, în care acidul este ales din grupul constituit din acid (+) sau (-)-tartric, acid (+) sau (-)-mandelic, acid (+) sau (-)-dibenzoiltartric, acid D sau L-piroglutamic, acid (+) sau (-)-di-O,O'-p-toluiltartric, acid (+) sau (-)-malic, acid (+) sau (-)-10-camforsulfonic, acid (+) sau (-)-3-bromo-10-camforsulfonic și acid (+) sau (-)-3-clor-10-camforsulfonic;
- încălzirea amestecului pentru a dizolva orice solid care se formează;
- răcirea amestecului;
- dacă cristalele precipitate sunt preponderent constituite din antipodul (S), separarea cristalelor precipitate din lichidul mumă și
- dacă lichidul mumă este preponderent constituit din antipodul (S), separarea cristalelor precipitate din lichidul mumă și recuperarea antipodului (S) din lichidul mumă.

Invenția prezintă avantaje prin aceea că rezultă un procedeu îmbunătățit, cu randament și purități superioare, pentru sinteza dialchilaminelor specifice folosite la prepararea inhibitorilor de protează HIV.

În procedeul conform invenției, acidul este ales dintre (1S)-(+)-1O-camforsulfonic și acid (L)-piroglutamic. De asemenea, solventul organic din amestecul solvent organic-apă este ales dintre tetrahidrofuran, 1,4-dioxan, acetonitril, dimetilformamidă, 1-metil-2-pirolidinonă, dimetoxietan, acetat de etil, un alcool C₁₋₄ sau amestecuri ale acestora. De preferință, solventul organic este ales dintre un alcool C₁₋₄ sau un amestec de alcool C₁₋₄ și acetonitril. Alcoolul C₁₋₄ este ales dintre 1-propanol și etanol. Deși cantitatea de apă în amestecul apă/solvent poate varia, preferabil volumul procentual de apă în amestec este de 15% sau mai mic și, mai preferabil, de 5% sau mai mic. În plus, etapa (c) de răcire este realizată la o temperatură între aproximativ 20°C și temperatura camerei. Altă realizare a invenției de față cuprinde reacționarea aminei nucleofile cu glicidol neracemic, urmată de tratare cu clorură de tosil (TsCl) apoi cu bază, pentru a obține intermediarul aminoepoxid. O altă formă de realizare a invenției cuprinde reacția intermediarului aminoepoxid cu o amidă cu formula VIII, definită mai jos, pentru producerea intermediarilor.

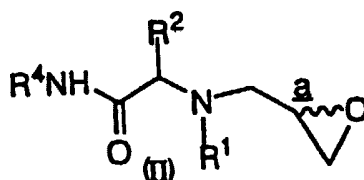
O realizare suplimentară a invenției prezente cuprinde căi noi pentru obținerea compusului cu formula 1 în configurația chirală dorită. Aceasta se poate realiza eficient și cu randament ridicat prin tratarea rac-2-*tert*-butilcarboxamidpiperazinei cu acid (+)-1O-camforsulfonic [(+)-CSA] sau acid (L)-piroglutamic (L-PGA), urmată de cristalizarea produsului chiral, care este apoi protejat cu dicarbonat de di-*tert*-butil ((BOC)₂O). Alternativ, compusul 1 se obține prin metode cinetice.

Invenția de față asigură un procedeu nou pentru obținerea intermediarilor cu formulele I și II, care sunt utili pentru prepararea inhibitorilor de protează HIV. Procedeul pentru obținerea intermediarilor cu formula I:

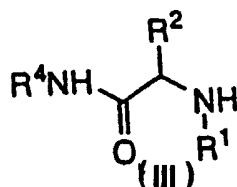


cuprinde etapele:

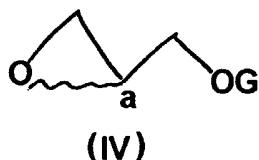
(1) prepararea unui compus cu formula II



prin reacționarea unei amine cu formula III:

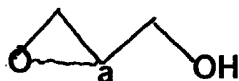


cu fie: (a) un glicidol cu formula IV:

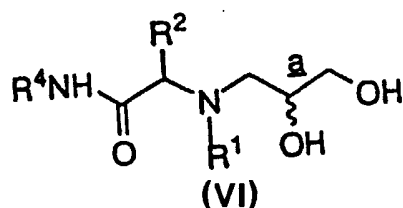


în prezență de bază

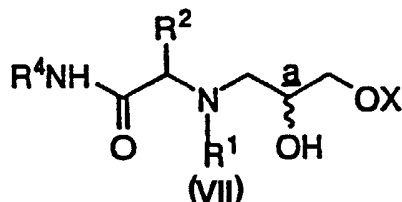
sau fie (b) un glicidol cu formula V:



pentru a se produce un compus cu formula VI:

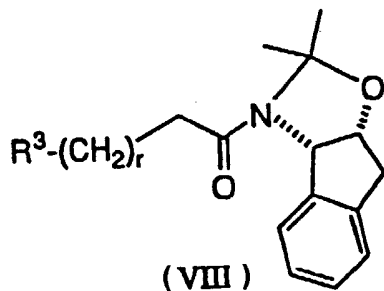


tratarea acestuia cu un agent de activare ales dintr-un grup care constă din clorură de *p*-toluensulfonil (cunoscută de asemenea ca clorură de tosil sau TsCl), clorură de metansulfonil (cunoscută ca clorură de mesil sau MsCl), anhidridă trifluormetan-sulfonică (cunoscută, de asemenea, ca anhidridă triflică sau Tf₂O) și PBr₃ pentru a se obține compusul VII:



și tratarea acestuia cu o bază puternică pentru a se obține compusul II și

(2) reacționarea compusului II cu o amidă cu formula VIII:

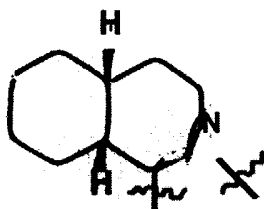


în prezență unei baze puternice, la o temperatură scăzută.

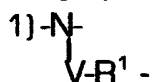
Semnificațiile substituenților compușilor de mai sus sunt următoarele:

- *r* este un număr întreg de la 0 la 5 inclusiv; G este o grupă protectoare, aleasă dintre 3-nitrobenzensulfonil și trifluorometansulfonil; X este o grupă aleasă dintre *p*-toluensulfonil, metansulfonil și trifluorometansulfonil;
- R¹ și R² sunt aleși independent, de fiecare dată, din grupa formată din:

- 1) hidrogen, 2) alchil C_{1-4} nesubstituit sau substituit cu una sau mai multe grupe:
 a) hidroxi, b) alcoxi C_{1-3} , c) aril nesubstituit sau substituit cu una sau mai multe grupe alchil C_{1-4} , hidroxi sau aril, d) -W-aril sau -W-benzil, în care W este -O- sau -S-, e) o grupă cicloalchil cu 5-7 atomi, nesubstituită sau substituită cu una sau mai multe grupe: i) hidroxi, ii) alcoxi C_{1-3} sau iii) aril; f) heterociclu nesubstituit sau substituit cu una sau mai multe grupe hidroxi, alchil C_{1-4} , alchil C_{1-4} substituit cu hidroxi sau Boc, g) -NH-COOalchil C_{1-3} , h) -NH-COalchil C_{1-3} , i) -NH-SO₂alchil C_{1-3} , j) -COOR sau k) -((CH₂)_mO)_nR sau 3) aril nesubstituit sau substituit cu una sau mai multe grupe: a) halo, b) hidroxi, c) -NO₂ sau -N(R)₂, d) alchil C_{1-4} , e) alcoxi C_{1-3} , nesubstituit sau substituit cu una sau mai multe grupe -OH sau alcoxi C_{1-3} , f) -COOR, g) -CON(R)₂, h) -CH₂N(R)₂, i) -CH₂NHCOR, j) -CN, k) -CF₃, l) -NHCOR, m) arilalcoxi C_{1-3} , n) aril, o) -NRSO₂R, p) -OP(O)(OR_x)₂ sau q) -R⁵, așa cum este definit mai jos, sau R¹ și R² pot fi uniți între ei cu un atom de azot la care este atașat R¹ și cu atomul de carbon de care este atașat R², pentru a forma un sistem ciclic saturat, monociclic sau biciclic, cu 3 până la 10 atomi, care constă din atomul de azot de care este atașat R¹ și din 2 până la 9 atomi de carbon cum ar fi, de exemplu,



- și este nesubstituit sau substituit cu una sau mai multe grupe: 1) hidroxi, 2) alchil C_{1-4} nesubstituit sau substituit cu una sau mai multe grupe: a) halogen, b) hidroxi, c) alcoxi C_{1-3} , d) aril, e) o grupă cicloalchil cu 5-7 atomi nesubstituită sau substituită cu una sau mai multe grupe: i) hidroxi, ii) alcoxi C_{1-3} sau iii) aril sau f) heterociclu; 3) alcoxi C_{1-3} , 4) -NH-COOalchil C_{1-3} , 5) -NH-CO-alchil C_{1-3} , 6) -NH-SO₂alchil C_{1-3} , 7) heterociclu, 8) -W-aril sau 9) -W-CO-aril, în care W este definit mai sus sau R¹ și R² pot fi uniți între ei cu atomul de azot la care este atașat R¹ și cu atomul de carbon de care este atașat R², pentru a forma un sistem ciclic saturat, monociclic sau biciclic, cu 3 până la 10 atomi, care constă din atomul de azot de care este atașat R¹, din 1 până la 8 atomi de carbon și unul sau mai mulți heteroatomi, nesubstituit sau substituit cu una sau mai multe grupe:



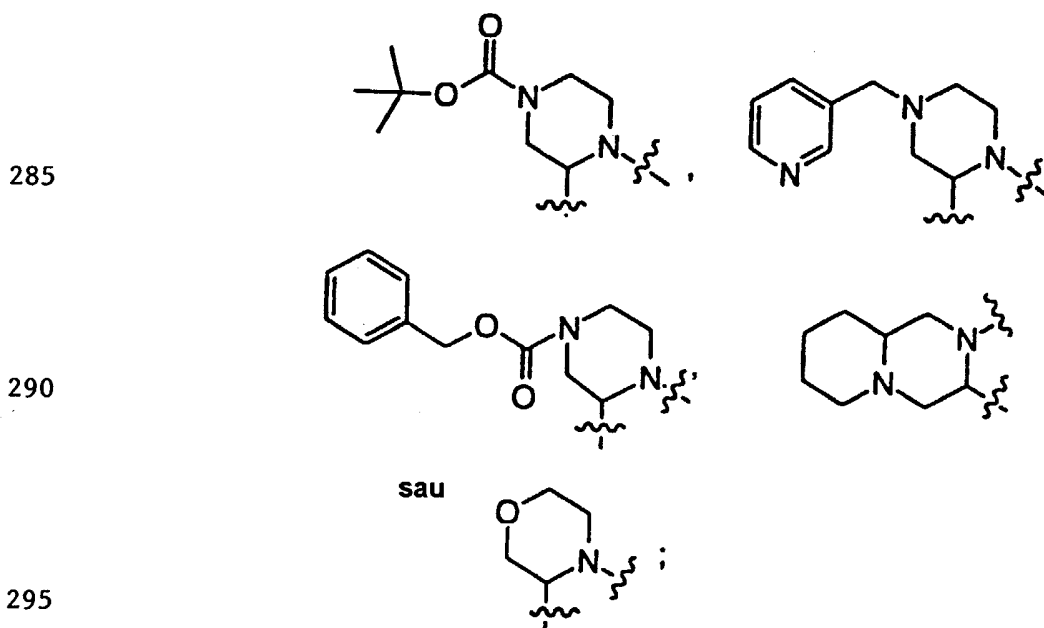
în care V este absent sau este -CO-Q- sau -SO₂-Q-, R¹ este definit ca mai sus când R¹ este independent și nu este unit cu R², și în care Q este absent sau este -O-, -N(R)-, sau heterociclu eventual substituit cu alchil C_{1-4} .



5) $-S(O)_p-$, în care p este 0, 1 sau 2 sau

6) $-O-$,

280 cum ar fi, de exemplu:



R^3 este ales din grupa formată din:

1) hidrogen, 2) -alchil C_{1-4} , 3) cicloalchil C_{5-10} , eventual substituit cu hidroxi, 4) aril C_6-C_{10} , nesubstituit sau substituit cu una sau mai multe grupe alese dintre: a) halogen, b) hidroxi, c) $-NO_2$ sau $-N(R)_2$, d) alchil C_{1-4} , e) alcoxi C_{1-3} , nesubstituit sau substituit cu una sau mai multe grupe $-OH$ sau alcoxi C_{1-3} , f) $-COOR$, g) $-CON(R)_2$, h) $-CH_2N(R)_2$, i) $-CH_2NHCOR$, j) $-CN$, k) $-CF_3$, l) $-NHCOR$, m) arilalcoxi C_{1-3} , n) aril, o) $-NRSO_2R$, p) $-OP(O)(OR_x)_2$ sau q) $-R^5$, cum este definit mai jos sau 5) heterociclu monociclic sau biciclic care conține de la 1 la 3 heteroatomi aleși din grupa formată din N, O și S cum ar fi de exemplu 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil și care este nesubstituit sau substituit cu R^5 și eventual cu una sau mai multe grupe: a) halogen, b) alchil C_{1-4} sau c) alcoxi C_{1-3} ;

m este 2, 3, 4 sau 5;

n este 0, 1, 2 sau 3;

310 R este hidrogen sau alchil C_{1-4} ;

R_x este H sau aril;

R^4 este alchil C_{1-5} , cu catenă lineară sau ramificată și

R^5 este

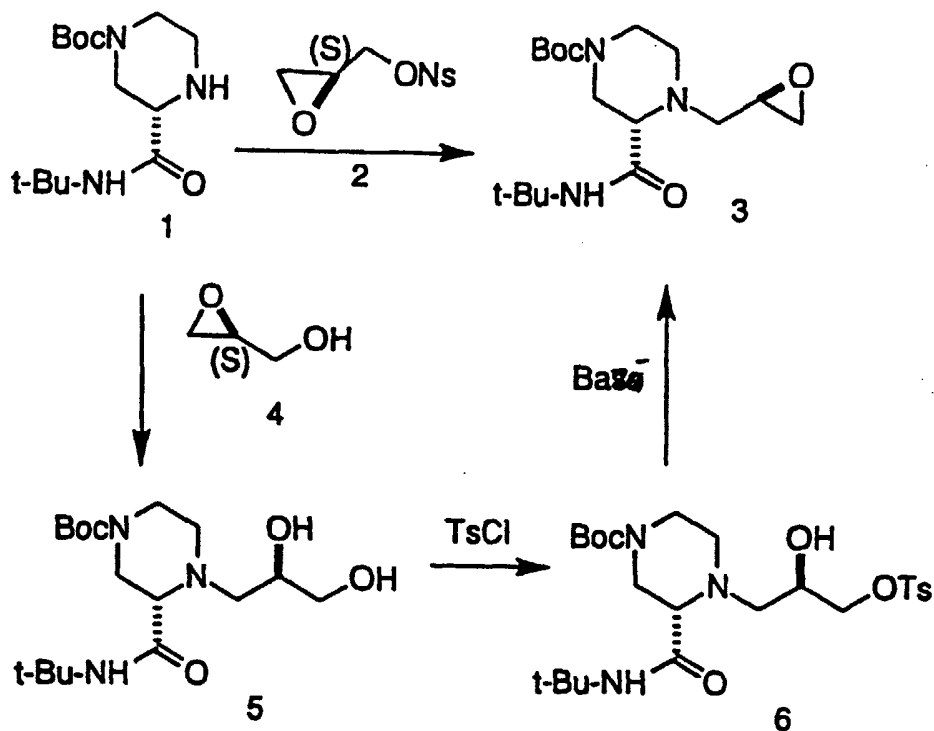
1) $-W(CH_2)_m-NR^6R^7$, în care W și m sunt definiți mai sus și R^6 și R^7 sunt aleși independent, de fiecare dată din: a) hidrogen, b) alchil C_{1-6} , nesubstituit sau substituit cu una sau mai multe grupe dintre: i) alcoxi C_{1-3} , ii) $-OH$ sau iii) $-N(R)_2$; c) heterociclu aromatic nesubstituit sau substituit cu una sau mai multe grupe alese dintre: i) alchil C_{1-4} , ii) $-N(R)_2$, d) sau R^6 și R^7 sunt legați împreună cu atomul de azot de care aceștia sunt atașați cu formarea de heterociclu cu 5-7 atomi, cum ar fi morfolino, care conține până la 2 heteroatomi suplimentari aleși dintre $-N(R)$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ sau $-S(O)_2-$, heterociclu eventual substituit cu alchil C_{1-4} .

2) $-(CH_2)_q-NR^6R^7$ în care q este un număr întreg între 1 - 5 și R^6 și R^7 sunt definiți mai sus, exceptând că R^6 sau R^7 nu sunt atomi de hidrogen sau o grupare alchil C_{1-6} nesubstituit sau

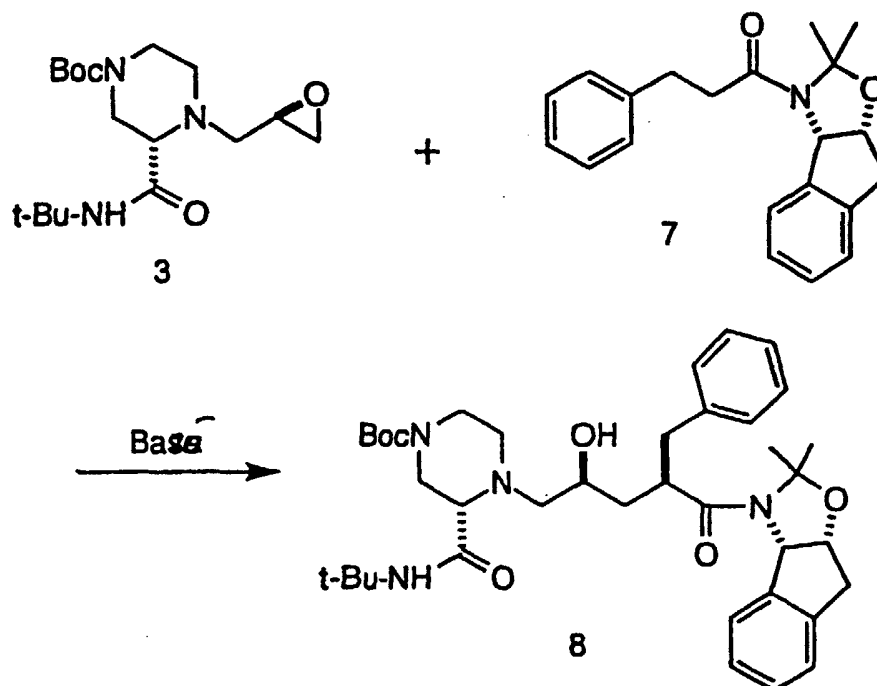
3) benzofuril, indolil, azacicloalchil, azabicciclo cicloalchil C_{7-11} sau benzo-
 piperidinil nesubstituit sau substituit cu alchil C_{1-4} , respectivul aril este fenil sau naftil,
 respectivul heterociclu este un sistem ciclic stabil cu 5 până la 7 atomi, mono sau
 biciclic sau sistem heterociclic stabil cu 7 până la 10 atomi, biciclic, orice ciclu putând
 fi saturat sau nesaturat și care constă din atomi de carbon și din unul până la trei
 heteroatomi aleși din grupul constituit din N, O și S.

Acest procedeu este ilustrat de schemele 1 și 2 de mai jos.

SCHEMA 1



SCHEMA 2



Se poate folosi o grupare corespunzătoare pentru activarea glicidolului IV, cum ar fi, de exemplu, 3-nitrobenzensulfonil sau trifluorometansulfonil, 3-nitrobenzen-sulfonilul fiind preferat. Pentru reacția compușilor III cu IV se poate folosi orice solvent polar adecvat cum ar fi, de exemplu, dimetilformamida (DMF), N-metilpirolidonă, 375 acetona, butanona, acetonitrilul, alcoolul *tert*-butilic, alcoolul *tert*-amilic, 2-propanol, N-etilpirolidinonă, 1,1,3,3-tetrametiluree, dimetilsulfoxid, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(H)-pirimidinonă, tetrametilsulfonă, tetrahidrofuran (THF), 1,4-dioxan, piridină și apă și amestecuri ale acestora. Solvenții polari preferați sunt DMF, N-metilpirolidinonă, acetonă, 2-butanonă și acetonitril; DMF fiind cel mai preferat.

Pentru reacția compușilor III cu IV se poate folosi orice bază corespunzătoare și astfel de baze includ, de exemplu, diizopropiletilamină (DIEA), carbonat de potasiu, carbonat de sodiu, bicarbonat de sodiu, trietilamină, piridină și dimetilanilină; DIEA și carbonatul de potasiu sunt preferate, DIEA fiind cea mai preferată. De preferință, în această etapă de reacție sunt utilizați de obicei, circa 1:1 echivalenți molari de III:IV. 385 Reacția se desfășoară, de preferință, la o temperatură ridicată, de exemplu, în domeniul de circa 50...70°C, mai preferat fiind intervalul 60...65°C.

Glicidolul cu formula V reacționează cu amina cu formula III într-un raport de circa 1-3 echivalenți molari de compus cu formula V per 1 mol de compus cu formula III, cu un raport echivalent molar de circa 1,5: 1 de V: III preferat, într-un solvent 390 adecvat. Solvenții adecvați includ, de exemplu, hidrocarburi, eteri, ca eter dietilic, alcooli ca metanol, etanol sau izopropanol, nitrili ca acetonitril și esteri ca acetat de etil sau amestecuri ale acestora, alcoolii fiind preferați. Reacția se poate desfășura între temperatura ambiantă și temperatura de reflux a solventului folosit, fiind preferată temperatura ridicată. Cel mai preferat solvent este izopropanol și reacția 395 se desfășoară la circa 85°C.

Gruparea hidroxil a compusului cu formula VI este activată pentru a se forma compusul cu formula VII folosind metode cunoscute specialiștilor în domeniu. Pentru acest scop se pot folosi de la circa 1 la 3 echivalenți molari de TsCl, MsCl sau Tf₂O per echivalent molar de compus cu formula VI, cu un raport de circa 1,5:1 echivalenți 400 molari de agent de activare: compus VI preferat.

De preferință, X este *p*-toluensulfonil și prin urmare, pentru această etapă este preferată clorura de tosil (TsCl). Reacția se desfășoară, de preferință, la temperatură ambiantă, circa 25°C, dar ea se poate desfășura la o temperatură mai scăzută sau mai ridicată cum ar fi de la -20°C până la 80°C. În această etapă poate fi folosit orice 405 solvent cunoscut specialiștilor în domeniu, cum ar fi, de exemplu, hidrocarburi, eteri, nitrili, esteri și amine ca piridină sau amestecuri ale acestora. Piridina este solventul cel mai preferat. Este de preferat să nu se folosească un solvent alcoolic.

Intermediarul cu formula VII activat este în final tratat cu o bază puternică, de preferință, la temperatura camerei pentru a se forma compusul cu formula II, deși 410 reacția se poate desfășura la temperaturi mai joase sau mai mari cum ar fi de la 0°C până la temperatura de reflux a solventului folosit. Baze puternice corespunzătoare includ NaH, KOC(CH₃)₃, KOC(CH₃)₂CH₂CH₃, NaOC(CH₃)₂CH₂CH₃, diizopropilamida de litium (LDA), *n*-butillitiu (N-BuLi), bis(trimetil)sililamidă de litium sau o bază puternică similară, cunoscută în domeniu și este preferată NaH. În general, se folosește per molar 415 echivalent de compus cu formula VII circa 1 până la 3 echivalenți molari de bază, cu un raport de 1,5:1 echivalenți molari de bază:VII, acesta fiind un raport preferat.

În această etapă, pot fi folosiți orice solvenți adecvați cum ar fi, de exemplu, hidrocarburi, eteri, nitrili și esteri sau amestecuri ale acestora, solventul preferat fiind THF. Este de preferat să nu se folosească un solvent alcoolic.

Intermediarii cu formulele VIII și II sunt cuplați folosind o bază puternică într-un solvent eteric. Baza puternică trebuie să fie o bază care conține un metal. Baza puternică poate sau nu poate să fie într-un solvent organic anhidru, inert, precum, de exemplu, hidrocarburi ciclice sau aciclice, incluzând hexan, pentan, ciclohexan etc. Baze puternice corespunzătoare includ: *n*-butillitiu (*n*-BuLi), *s*-BuLi, *t*-BuLi, dizopropilamidă de litiu (LDA), izopropilciclohexilamidă de litiu, pirolidid-litiu, tetrametilpiperid litiu, fenillitiu, clorură de izopropilmagneziu, clorură de izobutilmagneziu și alte baze puternice similare, cunoscute în domeniu. Bazele puternice preferate sunt *n*-BuLi, *s*-BuLi și diizopropilamidă de litiu (LDA), cea mai preferată fiind *n*-BuLi. Se pot folosi per molar echivalent de compus cu formula VIII circa 1 până la 2 echivalenți molari de bază. De preferință, se folosesc per echivalent molar de VIII 1,05 până la 1,2 echivalenți molari și cel mai preferat, 1,15 echivalenți molari de bază. Reacția poate fi efectuată prin combinarea compusului cu formula VIII și II, într-un recipient, și apoi adăugarea bazei puternice, sau poate fi efectuată secvențial, altfel spus, tratând inițial amina cu formula VIII cu bază, urmată de adiția compusului cu formula II.

Baza puternică efectuează metalarea amidei cu formula VIII la poziția *alfa* față de gruparea carbonil, pentru a permite obținerea de enolat amida metalică reactivă care apoi efectuează deschiderea inelului epoxidului cu formula II la poziția terminală pentru a da compusul cu formula I. Se creează un nou centru de asimetrie în produsul izosteric I la poziția 2.

Glicidolii activați cu formula IV se pot prepara prin procedee cunoscute în domeniu, cum ar fi cele descrise, de exemplu, în J. Klunder ș.a., *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 1295-1304.

Compușii cu formula VIII se pot obține conform procedeelelor cunoscute specialiștilor în domeniu, cum ar fi, de exemplu, procedeul descris în exemplul 1 folosind materiile prime corespunzătoare.

Prođușii finali inhibitori de protează HIV se obțin din compușii cu formula I prin îndepărtarea oricăror grupări de protecție prezente, remanente, în conformitate cu metodele de deprotejare cunoscute specialiștilor în domeniu. De exemplu, gruparea protectoare cetă se poate îndepărta tratând compusul cu formula I cu acid în prezență de metanol sau cu soluție apoasă de acid sau cu soluție 1N de HCl în THF, pentru a se realiza produșii finali inhibitori de protează HIV. De asemenea, compușii cu formula I pot fi ulterior substituiți prin metode cunoscute în domeniu.

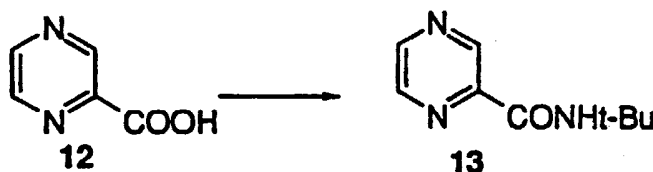
Procedeele și intermediarii prezentei invenții sunt utili pentru prepararea compușilor ca produși finali, utilizabili în tratarea proteazei HIV, în prevenirea sau tratamentul infecției prin sindromul imunodeficienței umane (HIV) și în tratamentul condițiilor patologice ulterioare, precum SIDA. Tratarea SIDA sau prevenirea și/sau tratarea infecției prin HIV este definită ca incluzând dar nu se limitează la, tratarea unui domeniu larg de stări ale infecției HIV:SIDA, ARC (complex înrudit cu SIDA) atât simptomatic cât și asimptomatic și expunere actuală sau potențială la HIV. De exemplu, compușii, ca produși finali care se pot obține din procedeul și intermediarii acestei invenții, sunt utili în tratarea infecției prin HIV după expunere suspectă în trecut la HIV prin, de exemplu, transfuzie de sânge, transplant de organ, schimb de fluide corporale, mușcăături, înțepături accidentale cu ace sau expunere la sângele pacientului în timpul intervențiilor chirurgicale.

Produsul final inhibitor de protează HIV este util, de asemenea, pentru prepararea și executarea analizelor de selecționare pentru compuși antivirali. De exemplu, compușii ca produși finali sunt utili pentru izolarea mutantelor enzimatică care sunt instrumente de selecționare excelente pentru mulți compuși antivirali puternici. Mai mult, astfel de compuși sunt utili pentru stabilirea sau determinarea locului de legare a altor antivirali la protează HIV, de exemplu, prin inhibiția competitivă.

Compușii inhibitori de protează HIV, care pot fi obținuți din intermediarii și procedeele invenției de față sunt descriși în **EP 0541164**. Compușii inhibitori de protează HIV pot fi administrați pacienților care au nevoie de un astfel de tratament, în compoziții farmaceutice care cuprind un purtător farmaceutic și cantități eficiente terapeutic, ale compusului, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În **EP 0541164** sunt descrise formulări farmaceutice corespunzătoare, căi de administrare, forme de săruri și dozări de compuși.

Se dau în continuare exemple de realizare a procedurii conform invenției.

Exemplul 1. Prepararea pirazin-2-*tert*-butilcarboxamidei 13



Într-un balon de 72 l cu fund rotund, cu trei găuri, prevăzut cu agitare mecanică, sub azot, se suspendă 3,35 kg (27 moli) de acid 2-pirazincarboxilic (12) în 27 l de acetat de etil (KF=56 µg/ml) și 120 ml dimetilformamidă (DMF) și suspensia se răcește până la 2°C. Se adaugă 3,46 g (89 moli) clorură de oxalil, menținând temperatura între 5 și 8°C. Adiția este completată în 5 h. În timpul adăugării exotermice se degajă CO și CO₂. Acidul clorhidric care se formează rămâne în soluție. Este prezent un precipitat care probabil este clorhidratul clorurii pirazinice dorite. Determinarea formării clorurii acide se realizează prin stoparea unei probe anhidre a reacției cu *t*-butilamina. Reacția este completă când rămâne mai puțin de 0,7% acid 2-pirazincarboxilic (12).

Determinarea pentru definitivarea formării clorurii acide este importantă, deoarece o reacție incompletă duce la formarea unei impurități de *bis-tert*-butiloxamidă.

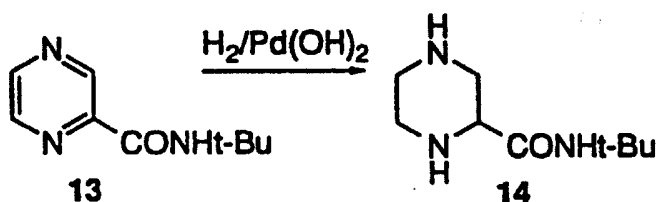
Reacția poate fi urmărită prin HPLC: coloana 25 cm Dupont Zorbax RXC8 cu viteză de curgere 1 ml/min și detectare la 250 nm; gradient linear de 98% H₃PO₄ în soluție apoasă 0,1% și CH₃CN 2% până la soluție apoasă 50% de H₃PO₄ și CH₃CN 50% la 30 min. Perioade de retenție: acid 12 = 10,7 min, amidă 13 = 28,1 min. Amestecul de reacție s-a maturat la 5°C timp de 1 h. Suspensia rezultată se răcește la 0°C și se adaugă *tert*-butilamină cu un astfel de debit, încât să se mențină temperatura internă sub 20°C. Adăugarea necesită 7 h, reacția fiind puternic exotermică. O mică porțiune din clorhidratul de *tert*-butilamoniu generat a ieșit rapid din reacție, sub formă de solid alb pufos.

Amestecul se maturează la 18°C timp de încă 30 min. Sărurile de amoniu precipitate se îndepărtează prin filtrare. Turta de filtrare se spală cu 12 l de acetat de etil. Fazele organice reunite se spală cu 6 l de soluție apoasă 3% de NaHCO₃ și cu 2 x 2 l de soluție apoasă saturată de NaCl. Faza organică se tratează cu 200 g

cărbune Darco G60 și se filtrează prin Solka Flok, și turta se spală cu 4 l de acetat de etil. Prin tratare cu carbon se îndepărtează eficient o oarecare culoare purpurie din produs.

Soluția în acetat de etil a compusului 13 se concentrează la 10 mbari până la 25% din volumul inițial. Se adaugă 30 l de 1-propanol și se continuă distilarea până se ajunge la un volum final de 20 l. La acest punct, acetatul de etil a fost sub limita detectării în ^1H RMN (sub 1%). Temperatura internă în această schimbare de solvent a fost mai mică de 30°C . O soluție în 1-propanol/acetat de etil a compusului 13 a fost stabilă la reflux, la presiune atmosferică, timp de câteva zile. Evaporarea unui alicot a dat un solid cafeniu, cu punct topire $87-88^\circ\text{C}$; ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm) 161,8, 146,8, 145,0, 143,8, 142,1, 51,0, 28,5.

Exemplul 2. Prepararea rac-2-terț-butilcarboxamid-piperazinei (14)



Se folosesc 2,4 kg (13,4 moli) de piperazin-2-terț-butilcarboxamidă (13) în 12 l soluție 20% 1-propanol de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ / C 16% în greutate și 144 g apă.

Soluția de piperazin-2-terț-butilcarboxamidă (13) / 1-propanol se plasează într-o autoclavă de 20 l. Se adaugă catalizatorul și amestecul se hidrogenează la 65°C , la 3 at de H_2 . După 24 h, reacția se ridică la cantitatea teoretică de hidrogen și cromatografia în gaz (GC) a indicat mai puțin de 1% din compusul 13. Amestecul se răcește, se purjează cu N_2 și catalizatorul se îndepărtează filtrând prin Solka Flok. Catalizatorul se spală cu 2 l de 1-propanol încălzit.

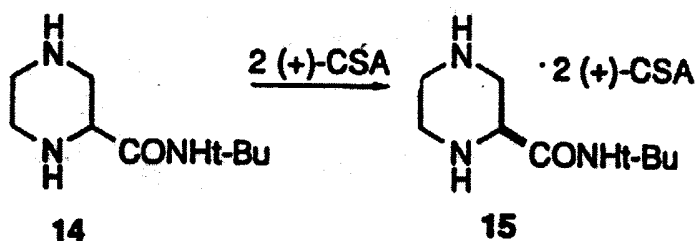
S-a demonstrat că folosirea de 1-propanol cald în timpul spălării turtei de filtrare a îmbunătățit filtrarea și a redus pierderile de produs pe turta de filtrare.

Reacția s-a urmărit prin cromatografie în gaz (GC): coloană Megabore 30 m, de la 100°C la 160°C la $10^\circ\text{C}/\text{min}$, menținere 5 min apoi la $10^\circ\text{C}/\text{min}$ până la 250°C ; perioade de retenție: compus 13 = 7,0 min, compus 14 = 9,4 min. Reacția ar putea fi urmărită, de asemenea, prin cromatografie în strat subțire (TLC) cu acetat de etil/metanol 50:50 ca solvent și ninhidrină ca agent de dezvoltare.

Evaporarea unui alicot a indicat că randamentul pe amidare și hidrogenare este 88%, și concentrația compusului 14 este de 133 g/l.

Evaporarea unui alicot a dat compusul 14 sub formă de solid alb cu punct de topire $150-151^\circ\text{C}$; ^{13}C RMN (75 MHz, D_2O , ppm): 173,5, 59,8, 52,0, 48,7, 45,0, 44,8, 28,7.

Exemplul 3. Prepararea sării acidului (S)-2-terț-butil-carboxamidpiperazin bis(S)-camforsulfonic (S)-15



Soluția de 4,10 kg (22,12 moli) de rac-2-*tert*-butil-carboxamidpiperazină (14) în 25,5 kg de 1-propanol se încarcă într-un balon de 100 l, având atașată o baie de concentrare. Soluția se concentrează la 10 mbari și o temperatură sub 25°C până la un volum de circa 12 l. În acest moment produsul precipită din soluție, dar revine în soluție când amestecul se încălzește la 50°C.

Analiza unui alicot omogen arată că, concentrația compusului 14 este de 341 g/l. Concentrația se determină prin HPLC: coloană Dupont Zorbax RXC8 25 cm cu 1,5 ml/min curgere și detecție la 210 nm, izocratic (98/2) CH₃CN/soluție apoasă 0,1% H₃PO₄. Perioada de retenție a compusului 14: 2,5 min. Se adaugă 39 l acetonitril și 2,4 l, apă pentru a se obține o soluție limpede, ușor brună.

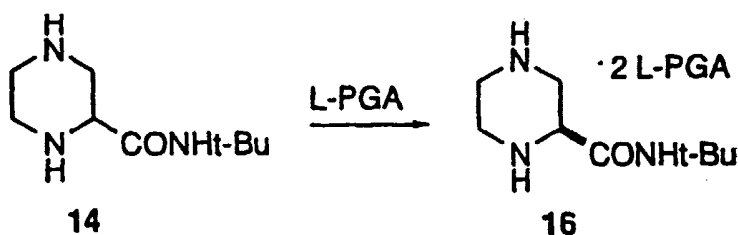
Determinarea conținutului de apă prin titrare KF și raportul CH₃CN/1-propanol prin integrare ¹H RMN au arătat că raportul CH₃CN/1-propanol/H₂O a fost de 26/8/1,6. Concentrația în soluție a fost de 72,2 g/l.

Acidul (S)-10-camforsulfonic se încarcă pe timp de 30 min în 4 porțiuni la 20°C. Temperatura se ridică la 40°C după ce se adaugă acid 10-camforsulfonic. După câteva minute se formează un precipitat alb, dens. Acesta se încălzește la 76°C pentru a dizolva toate solidele, soluția ușor brună s-a lăsat apoi să se răcească până la 21°C pe durata a 8 h. Produsul a precipitat la 62°C. Produsul se filtrează la 21°C fără agitare și turta de pe filtru se spală cu 5 l amestec de solventi CH₃CN/1-propanol/H₂O de 26/8/1,6. Acesta se usucă la 35°C într-un cuptor cu vid lăsând să curgă N₂ pentru a se obține 5,6 kg (39%) din compusul 15 sub formă de solid alb cristalin, cu punct de topire 288-290°C (cu descompunere); [α]_D²⁵ = 18,9° (c = 0,37, H₂O).

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

Excesul enantiomeric (ee) al materialului a fost 95% conform următoarei analize chirale HPLC: se suspendă un alicot din 33 mg de compus 15 în 4 ml de etanol și 1 ml de Et₃N. Se adaugă 11 mg de Boc₂O și amestecul de reacție se lasă la maturare timp de 1 h. Solventul se îndepărtează complet în vid și reziduul se dizolvă în circa 1 ml de acetat de etil și se filtrează printr-o pipetă Pasteur cu SiO₂, folosind acetat de etil ca eluant. Frațiunile produsului, evaporate, s-au redizolvat în hexan la circa 1 mg/ml. Enantiomerii se separă pe o coloană Daicel Chiracel AS cu un sistem de solventi hexan/2-propanol 97: 3 la o rată de curgere de 1 ml/min și detecție la 228 nm. Perioade de retenție: antipod S = 7,4 min, R = 9,7 min.

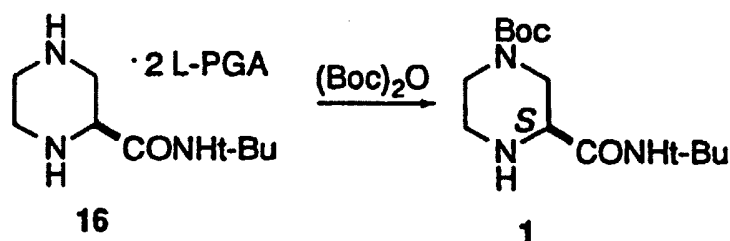
Exemplul 4. Prepararea acidului (S)-2-*tert*-butil-carboxamidpiperazin bis (L)-piroglutamic (16)



Se încarcă 0,11 moli soluție de racemic 2-*tert*-butil-carboxamidpiperazină (14) în soluție de 155 ml 1-propanol (21,1 g) într-un balon cu fund rotund de 500 ml capacitate prevăzut cu un condensator de reflux, agitator mecanic și o intrare pentru azot.

Apa se adaugă împreună cu 28 g (0,21 moli) acid L-pirolglutamic (PGA) și produsul depus rezultat se încălzește la reflux. Soluția galbenă omogenă se răcește până la 50°C și se însămânțează cu sarea bis-(L)-PGA a aminei R în cantitate de 50 mg. Solidele au început să se formeze imediat. Ulterior soluția se răcește la 25°C și se maturează timp de 16 h. Solidele se filtrează la 22°C și turta de pe filtru se spală cu 35 ml de 1-propanol/1% apă răcit. Turta de pe filtru se usucă la 35°C într-un cuptor sub vid cu N₂ în curgere, pentru a se obține 23,74 g (48%) de acid (r)-2-*tert*-butil-carboxamidpiperazin bis (L)-pirolglutamic. Excesul enantiomeric (ee) al produsului a fost 98% conform probei HPLC chiral descrisă mai înainte. Lichidele mumă galbene au conținut 22,6 g (46%) din sarea acidului (S)-2-*tert*-butil-carboxamidpiperazin bis (L)-pirolglutamic 16 și excesul enantiomeric a fost 95% conform probei HPLC chirale. Lichidele mumă s-au evaporat și s-au folosit direct în etapa de protecție.

Prepararea (S)-2-tert-butylcarboxamid-4-tert-butoxicarbonil-piperazin 1 de la sarea acidului (S)-2-tert-butyl-carboxamidpiperazin-bis(L)-pirolglutamic 16



Se adaugă 226 ml 1-propanol la 22,6 g (50,1 mmoli) sarea acidului (S)-2-*tert*-butil-carboxamid-piperazin bis (L)-pirolglutamic, 95% exces enantiomeric, într-un balon de 500 ml cu trei gâturi prevăzut cu pâlnie adițională pentru N₂. Solidul lipicios galben se dizolvă rapid la adăugarea de Et₃N. Se adaugă o soluție de Boc₂O în acetat de etil timp de peste 2 h, la 22°C. Amestecul de reacție se maturează timp de 1 h după completarea adității.

Reacția ar putea fi urmărită prin cromatografie lichidă de înaltă performanță, HPLC și TLC, folosind metode cunoscute. Soluția este apoi concentrată și solventul se schimbă la 200 ml acetat de etil. Amestecul de reacție se spală cu 50 ml de soluție apoasă 7% de Na₂CO₃, 2 x 30 ml apă și se usucă peste Na₂SO₄ și se filtrează. Soluția de acetat de etil se concentrează și solventul se schimbă în 60 ml ciclohexan. Se adaugă 1 ml de acetat de etil și amestecul se încălzește la reflux pentru a se dizolva toate solidele. Amestecul se răcește și se însămânțează cu 50 mg la 52°C. Depozitul se răcește până la 22°C timp de peste 2 h și produsul se izolează prin filtrare după 1 h de maturare la 22°C. Turta de pe filtru se spală cu 8 ml ciclohexan și se usucă în cuptor la vid, la 35°C, sub N₂ în curgere, pentru a se obține 10,8 g (74%, peste 99,9 % în suprafață, prin analiză HPLC, izomer R sub nivel de detecție) de 1 ca o pudră aproape albă.

Revendicări

1. Procedeu pentru prepararea (S)-2-*tert*-butylcarboxamidpiperazinei, caracterizat prin aceea că, cuprinde etapele:

(a) contactarea unei soluții de (S)(R) -2-*tert*-butylcarboxamidpiperazină cu un acid, într-un amestec de solvent organic - apă, în care acidul este ales din grupul constituit

- 650 din acid (+) sau (-)-tartric, acid (+) sau (-)-mandelic, acid (+) sau (-)-dibenzoiltartric, acid D sau L-pirolglutamic, sau acid (+) sau (-)-di-O,O'-p-toluiltartric, acid (+) sau (-)-malic, acid (+) sau (-)-10-camforsulfonic, acid (+) sau (-)-3-bromo-10-camforsulfonic și acid (+) sau (-)-3-cloro-10-camforsulfonic;
- (b) încălzirea amestecului pentru a dizolva orice solid care se formează;
- (c) răcirea amestecului;
- 655 (d) dacă cristalele precipitate sunt preponderent constituite din antipodul (S), separarea cristalelor precipitate din lichidul mumă și
- (e) dacă lichidul mumă este preponderent constituit din antipodul (S), separarea cristalelor precipitate din lichidul mumă și recuperarea antipodului (S) din lichidul mumă.
- 660 2. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** acidul este ales dintre (1S)-(+)-10-camforsulfonic și acid (L)-piroglutamic.
3. Procedeu conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** solventul organic din amestecul solvent organic-apă este ales dintre tetrahidrofuran, 1,4-dioxan, acetonitril, dimetilformamidă, 1-metil-2-pirolidinonă, dimetoxietan, acetat de etil, un
- 665 alcool C₁₋₄ sau amestecuri ale acestora.
4. Procedeu conform revendicării 3, **caracterizat prin aceea că** solventul organic este ales dintre un alcool C₁₋₄ sau un amestec de alcool C₁₋₄ și acetonitril.
5. Procedeu conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că** alcoolul C₁₋₄ este ales dintre 1-propanol și etanol.
- 670 6. Procedeu conform revendicării 5, **caracterizat prin aceea că** se consumă un procent în volume de apă de 15% sau mai mic.
7. Procedeu conform revendicării 6, **caracterizat prin aceea că** se consumă un procent în volume de apă de 5% sau mai mic.
8. Procedeu conform revendicării 7, **caracterizat prin aceea că** etapa (c) de
- 675 răcire este realizată la o temperatură între 20°C și temperatura camerei.

Președintele comisiei de examinare: **chim. Gruia Amelia**

Examinator: **ing. Marin Elena**

